



---

# MYALGISK ENCEPHALOMYELITIS

– voksne, børn og unge

---

International Konsensusvejledning for læger

Internationalt Konsensus Panel

Redaktører: Bruce M. Carruthers, MD, CM, FRACP(C), Marjorie I. van de Sande, B Ed

## Myalgisk Encephalomyelitis internationalt konsensuspanel

Carruthers, Bruce M, MD, CM, FRCPC; *kliniker: intern medicin med fokus på ME*

Uafhængig, Vancouver, British Columbia, Canada

van de Sande, Marjorie I, BEd; *underviser*

Uafhængig, Calgary, Alberta, Canada

De Meirleir, Kenny L, MD, PhD; *kliniker og forsker: fysiologi og medicin*

**Professor:** Fysiologi og Medicin, Vrije Universiteit Brussel, Belgien

**Direktør:** Himmunitas Foundation, Bruxelles, Belgien

Klimas, Nancy G, MD; *kliniker og forsker: mikrobiologi, immunologi, allergi*

**Professor i medicin og direktør:** Institute for Neuro-Immune Medicine, Nova Southeastern University, Ft. Lauderdale-Davie, Florida

**Direktør:** GWI and CFS/ME Research Center, Miami Veterans Affairs Medical Center, Miami, Florida, USA

Broderick, Gordon, PhD; *forsker: systembiologi, matematisk immunologi, databehandlet genomik – ME, CFS, Gulf War Illness (GWI)*

**Lektor:** Lungemedicin, Faculty of Medicine og Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

Mitchell, Terry, MA, MD, FRCPath; *kliniker: intern medicin – patofysiologi og hæmatologi*

Pensioneret klinisk hæmatolog med 28 års erfaring med ME og kronisk træthedssyndrom, Suffolk, UK

Staines, Don, MBBS, MPH, FAFPHM, FAFOEM; *offentlig sundhedsmedicin, arbejdsmedicin og miljø--medicin, forsker*

**Læge i samfundsmedicin:** Gold Coast Public Health Unit, Robina, Queensland

**Lektor:** 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; *kliniker, intern medicin: søvnmedicin, lungemedicin*

Professor Emeritus: Division of Respiriology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario Overlæge i søvnlidelser: St. Joseph's Healthcare Hamilton, Ontario, Canada

**Diplomgrad:** American Board of Sleep Medicine

Speight, Nigel, MA, MB, BChir, FRCP, FRCPCH, DCH; *pædiatri*

Pensioneret klinisk pædiater med mange års erfaring med ME og kronisk træthedssyndrom. Durham, United Kingdom

Vallings, Rosamund, MNZM, MB, BS, MRCS, LRCP; *kliniker: primærbehandling med fokus på ME*

Howick, New Zealand

Bateman, Lucinda, MS, MD; *kliniker: intern medicin med fokus på ME og FM*

Fatigue Consultation Clinic, Salt Lake City

**Tilknyttet Utah-hospital:** Salt Lake Regional Medical Center

**Adjunkt, underviser:** Departments of Anesthesiology and Family and Preventive Medicine, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA

Bell, David S, MD, FAAP; *kliniker og forsker; pædiatri*

Pensioneret klinisk børnelæge med mange års erfaring med ME og CFS, Lyndonville, New York Department of Pediatrics, State University of New York, (SUNY – Buffalo) New York, USA

*Forfatterne og deres arbejdssteder fortsættes på siderne 49-50.*

# Introduktion

**Forfattere - Internationalt Konsensus Panel:** 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, Miwa K, Murovska M, Steven S

**Redaktion:** Carruthers B. M. og van de Sande M. I.

© Copyright 2012: Carruthers og van de Sande

Denne publikation er en undervisningsvejledning, som ikke er udgivet med fortjeneste for øje.

I vores bestræbelser på at øge forståelsen af ME og fremme en konsekvent, international tilgang til optimal klinisk udredning og behandling, kan man downloade dette hæfte, sætte det på hjemmesider og genoptrykke det, under forudsætning af, at ALLE nedenstående betingelser opfyldes:

1. Hæftet skal sættes på hjemmeside, oversættes eller genoptrykkes i sin helhed uden nogen form for forkortelser, tilføjelser, sletninger eller ændringer i tekst og indhold, inklusive omslaget for og bag.
2. Oplysningerne om forfatterne bibeholdes og de krediteres som kilde.
3. Ingen person, organisation, virksomhed, universitet eller andre må tjene penge på udgivelsen.
4. Oversættelser skal gennemgås af en læge/ekspert, så oversættelsen er medicinsk korrekt.
5. En kopi af oversættelsen skal sendes til Marj van de Sande på mvandes@shaw.ca. Oversættelser vil blive delt med andre.

Udarbejdelsen af denne publikation er udført med stor omhu for at pålidelige data og opdaterede oplysninger har kunnet offentliggøres. Hvor der ikke forefindes offentliggjorte undersøgelser, er anbefalingerne baseret på konsensus i panelet. Imidlertid påtager forfatterne sig ikke ansvaret for eventuelle fejl i materialet eller for konsekvenser, som måtte følge af, at man bruger materialet eller oplysninger indeholdt i denne publikation. Denne publikation anbefaler ikke noget kommercielt produkt.

## The National Library of Canada Cataloguing-in-Publication Data:

Myalgisk Encephalomyelitis - Voksne og børn: International Konsensus Primer for Læger.

ISBN 978-0-9739335-3-6

**Forlag:** Carruthers og van de Sande

**Korrespondance til:** Dr. Bruce M. Carruthers: bcarruth@telus.net

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

## Forespørgsler om genoptryk af vejledning sendes til:

Marj van de Sande: mvandes@shaw.ca

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

## Omslag

**Kreditering:** *brain* – © Unlisted Images/Fotosearch.com; *spinal cord* – LifeART image copyright 2012 Wolters Kluwer Health, Inc. – Lippincott Williams og Wilkins. All rights reserved; *viruses* – © Fotosearch.com

## Finansiering

Denne vejledning har ingen sponsorer. Alle forfattere har bidraget med deres tid og ekspertise på frivillig basis, og ingen har modtaget nogen betaling eller noget honorar.

**Dansk tekst:** Translatør Jan Als • **Korrektur:** Cathrine Engsig

**Medicinske oplysninger:** Kontrolleret af læge/medicinsk ekspert, Henrik Isager

**Tilladelse til oversættelse og publicering er givet af:** Marjorie van de Sandebasis og ingen har modtaget nogen betaling eller noget honorar.

# 1. Indledning

## *Udarbejdelsen af International Konsensus Vejledning for Myalgisk Encephalomyelitis (ME)*

Et Internationalt Konsensuspanel bestående af klinikere, forskere, lærere fra højere lærestudier og en uafhængig pædagog repræsenterer forskellige arbejdsområder, medicinske specialer og geografiske regioner.

Samlet har medlemmerne af panelet:

- diagnosticeret og/eller behandlet over 50.000 ME-patienter
- mere end 500 års klinisk erfaring
- cirka 500 års undervisningserfaring
- forfattet hundredevis af artikler i anerkendte lægevidenskabelige tidsskrifter, samt medicinske fagbøger og kapitler til disse
- flere medlemmer har været medforfattere ved udarbejdelse af tidligere sygdomskriterier.

Panelets medlemmer har bidraget med deres omfattende viden og erfaring til udviklingen af de Internationale Konsensus Kriterier og denne vejledning. Desuden vil der blive udviklet en International Symptom Skala som supplement til kriterierne og for at styrke selektion af patienter til forskningsstudier.

**Primer Konsensus:** Forfatterne, som repræsenterer 12 lande, nåede 100 % konsensus gennem en Delphi proces (et internationalt anerkendt evalueringsværktøj).

## Internationale Konsensus Kriterier (IKK)

### Problemstilling

Betegnelsen 'kronisk træthedssyndrom' (CFS), først formuleret i 1980'erne, eksisterer stadig på grund af manglende viden om årsagsforhold og patofysiologi. Der er opstået fejlopfattelser, fordi betegnelsen 'CFS' og dets hybrider ME/CFS, CFS/ME og CFS/CF, er blevet anvendt om vidt forskellige tilstande. Patientgruppen kan omfatte de, som er alvorligt syge af ME, hvoraf mange er sengeliggende og ikke i stand til at tage vare på sig selv, samt de, som har en generel udmattelse, eller patienter, som falder ind under Reeves-kriterierne, der således ikke behøver at udvise fysiske symptomer. Der eksisterer et udtalt behov for at fjerne denne forvirring, som skyldes, at man blander forskelligartede og ofte for inkluderende patientgrupper sammen i en heterogen gryde, under betegnelsen 'kronisk træthedssyndrom.' Vi mener, at dette er den væsentligste grund til de udvandede og inkonsekvente forskningsresultater, som hindrer fremskridt, giver grobund for skepsis og medfører spild af begrænsede forskningsmidler.

### Løsning

**Begrundelsen** for udviklingen af IKK har været, at stille ny og opdateret forskningsmæssig ME viden til rådighed med henblik på at identificere objektive, målbare og reproducerbare anormaliteter, som direkte afspejler de interaktive, regulerende komponenter ved ME's underliggende patofysiologi. Kriterierne selekterer specifikt patienter med en veldokumenteret multisystemisk neuropatologi, som har en patologisk lav tærskel for anstrengelsesudløst fysisk og mental udmattelse. Hjerter/lungestudier (ergospirometri) har dokumenteret adskillige anstrengelsesudløste forstyrrelser. Kriteriesymptomerne er obligatoriske og identificerer patienter med store fysiske, kognitive og funktionelle dysfunktioner. IKK bidrager til at fremme den vellykkede strategi fra de Canadiske Konsensus Kriterier (CKK), hvor man grupperer mønstre af beslægtede symptomer, der identificerer tilsvarende patologiske områder. Disse kriterier er udarbejdet til både klinisk og forskningsmæssigt brug.

**1. Navn:** *Myalgisk Encephalomyelitis*, en betegnelse der opstod i 1950'erne, er den mest præcise og nøjagtige betegnelse, fordi den afspejler sygdommens multi-systemiske patofysiologi. Vort panel anbefaler kraftigt, at kun betegnelsen, 'myalgisk encephalomyelitis' anvendes til at identificere patienter, som opfylder IKK. Dette skyldes at en særskilt sygdom kun bør have ét navn. Patienter, der diagnosticeres med bredere

eller andre kriterier for CFS eller dets hybrider (Oxford, Reeves, London, Fukuda, CKK, osv.), bør revurderes ved brug af IKK. De, der opfylder kriterierne har ME. De, der ikke gør, forbliver under den mere rummelige CFS-klassifikation.

**2. Fjern patienter, som opfylder IKK, fra den brede CFS-kategori.** Hensigten med diagnosen er at skaffe klarhed. De kritiske symptomer, så som den særlige, anormale reaktion på fysisk anstrengelse, kan adskille ME-patienter fra dem, som er deprimerede eller har andre udmattelsestilstande. Ikke kun er det sundt fornuft at udskille ME-patienterne fra den række af tilstande, der er samlet under CFS-paraplyen, men det er også i overensstemmelse med WHO's klassifikationsregel, som fastslår, at en sygdom ikke kan klassificeres under mere end én rubrik. Panelet afviser ikke den bredt sammensatte gruppe af udmattelsessygdomme, men ser snarere IKK som en raffineret form for patientinddeling. Når andre identificerbare patientgrupper identificeres og dette understøttes af forskningen, så kan også de fjernes fra den brede CFS/CF-kategori.

**3. Forskning i ME:** Den logiske måde at fremme forskningen på er at udvælge en relativ homogen patientgruppe, som kan undersøges for at identificere biopatologiske mekanismer, biomarkører og sygdomsprocesser, der er specifikke for denne patientgruppe, samt at sammenligne patientgruppen med andre patientgrupper. Det er ikke hensigtsmæssigt at anvende inkonsekvente og alt for brede kriterier for at klarlægge ME's patofysiologi, hvis det medfører, at op til 90% af patientgruppen i undersøgelsen ikke opfylder kriterierne (Jason 2009).

Forskning i andre udmattelsestilstande, så som cancer og dissemineret sklerose (MS), foretages på patienter, som har disse sygdomme. Der er et presserende behov for ME-forskning af patienter, som rent faktisk opfylder de gældende kriterier for ME.

**4. Bekræftelse af forskning:** Når forskning udføres med patienter, som opfylder IKK-kriterierne, vil tidligere fund hos patienter, der er udvalgt ud fra bredere kriterier enten blive bekræftet eller afvist. Validering af ME som en differentialdiagnose, på samme måde som dissemineret sklerose (MS), eller som en undergruppe af kronisk træthedssyndrom vil dermed blive en realitet.

**5. Fokus på behandlingseffekt:** Med en øget forståelse af biopatologiske mekanismer, biomarkører og andre komponenter af den patofysiologi, der er specifik for ME, vil det blive lettere at fokusere og øge forskningen til at bidrage med flere behandlingsmetoder og større behandlingseffekt.

## International Konsensus Primer (IKP)

### Problemstilling

Alt for brede kriterier har skabt fejlopfattelser, fremmet kynisme og haft stor negativ indvirkning på hvordan ME opfattes i lægekredse, blandt patienter og deres familier, samt i befolkningen som helhed. Nogle sundhedsvidenskabelige fakulteter medtager ikke ME i pensum, med det resultat, at betydelige videnskabelige fremskridt og hensigtsmæssige diagnostiske behandlingsprotokoller finder ikke vej til de travle lægers kliniske praksis. Enkelte læger kan være uvidende om kompleksiteten og alvorsgraden af ME. Patienter diagnosticeres eller behandles måske ikke, de afvises og isoleres.

### Løsning

Denne vejledning er skrevet for at give klinikere en brugervenlig reference til ME. Vejledningen omfatter en præcis omsummering af gældende kendte patofysiologiske fund, som IKK-kriterierne er baseret på. En samlet klinisk vurdering og et arbejdsark til udredning og diagnosticering skaber mulighed for en klar, konsekvent diagnose af voksne og børn i alle lande. Behandlingen og retningslinjerne for håndtering af tilstanden skaber mulighed for en individuel, helhedsorienteret tilgang til patientbehandling, som også inkluderer forslag til både ikke-medicinsk og medicinsk behandling. Selvhjælpsstrategier for patienten er rettet mod energibudget, diæt m.m. Vurdering af skolemæssige aspekter for børn med ME er ligeledes inkluderet.

Denne vejledning henvender sig specifikt til klinikere i primærsektoren, samt til speciallæger i intern medicin, neurologi og pædiatri. Læger i andre specialer kan også finde materialet nyttigt. De sundhedsvidenskabelige fakulteter opfordres til at inddrage denne vejledning i deres pensum.

Den Internationale Konsensus Primer afspejler panelmedlemmernes samlede viden og erfaring. Deres viden om denne komplekse sygdom, er samlet gennem forskning og tusindvis af timer med kliniske udredninger.

Det Internationale Konsensus Panel forventer, at denne vejledning internationalt vil skabe mere klarhed og konsekvens i diagnosticering og behandling af ME.

### **Tak til**

**Patienter:** Panelet takker for den deltagelse og støtte, patienter og deres familier har bidraget med, både i det kliniske miljø og i den forskning, som her er beskrevet - og som denne vejledning bygger på.

Anne-Marie Kemp, BA, M Ed. David Kemp, BA, M Ed: korrekturlæsning

Denne Vejledning opdateres efter behov.

*Forfatterne, og de institutioner de er tilknyttet, står anført på siderne 2 og 49-50.*

# Indholdsfortegnelse

<b>1. INDLEDNING</b> .....	<b>4</b>
<b>2. MYALGISK ENCEPHALOMYELITIS</b> .....	<b>8</b>
Klassifikation .....	8
Epidemiologi .....	8
• Prævalens .....	8
• Prognose .....	8
Ætiologi .....	8
• Prædisponerende faktorer .....	9
• Forudgående begivenheder og årsagsfaktorer .....	9
• ME-faser .....	9
<b>3. PATOFYSIOLOGI</b> .....	<b>10</b>
Neuroimmun udmattelse efter fysisk anstrengelse .....	10
Neurologiske anormaliteter .....	10
Dysfunktion af immunsystemet .....	14
Dysfunktion af energiproduktion og ion-transport .....	15
<b>4. INDIVIDUEL UDREDNING OG DIAGNOSTICERING</b> .....	<b>16</b>
Internationale Konsensus Kriterier .....	16
Principper for klinisk anvendelse .....	18
Individuel klinisk arbejdsark for udredning og diagnosticering af ME .....	20
<b>5. INDIVIDUEL HÅNDTERING OG BEHANDLING</b> .....	<b>24</b>
Mål .....	24
Retningslinjer .....	24
Principper for medicinering samt forbehold .....	24
• Revurder livsstilen .....	24
<i>Patientens selvhjælpsstrategier (SHS)</i> .....	24
<i>Uddannelse og personlig udvikling</i> .....	25
<i>Maksimering af søvn</i> .....	25
<i>Ernæring, kost og væskebalance</i> .....	25
<i>Energibudget/-bank (EBB)</i> .....	26
• EBB Selvhjælpsstrategier (SHS): Indlæring, funktionalitet og aktiviteter .....	26
• Fjern patogener, toksiner og tungmetaller .....	27
• Tilføre næringsstoffer, genoprette homeostase og lindre symptomer .....	28
<i>Neurologisk</i> .....	28
<i>Immunsystem og mave/tarm-system</i> .....	30
<i>Energistofskifte og ion-transport</i> .....	30
<i>Andre symptomer</i> .....	30
• Revurdering – Regelmæssig, løbende opfølgning .....	31
Pædiatrisk behandlings vurdering .....	31
• Overvejelser om barnets uddannelse .....	31
Andre overvejelser .....	32
• Graviditet og pasning af et barn .....	32
• Kirurgi .....	32
• Vaccination .....	32
• Blod- og vævsdonationer .....	32
• Medicinsk dokumentation .....	32
Spændende forskning .....	33
<b>6. REFERENCER</b> .....	<b>34</b>
<b>7. BILAG</b> .....	<b>42</b>
1. Internationale Konsensus Kriterier – kort version .....	42
2. Søvn- og smerteprofil .....	44
3. Brev til lærere og institutioner om børn og unge med myalgisk encephalomyelitis .....	46

## 2. Myalgisk Encephalomyelitis

Et Internationalt Konsensus Panel blev oprettet for at udvikle Internationale Konsensus Kriterier (IKK)<sup>1</sup> og en vejledning for læger, som omfatter IKK, patofysiologi, samt protokoller for diagnosticering og behandling af myalgisk encephalomyelitis (ME) baseret på nuværende viden og klinisk erfaring.

**Mål:** at øge forståelsen af ME og fremme klarheden og konsekvensen i optimal klinisk selektion og behandling internationalt.

**Målgrupper:** læger i primærsektoren, intern medicinere, neurologer, pædiatere, læger med speciale i smertebehandling, andre fagfolk, lægestuderende.

**Myalgisk Encephalomyelitis (ME):** kompleks, erhvervet multi-systemisk sygdom.

**Patofysiologi:** Betydelig funktionssvigt /dysregulering af det neurologiske styringsystem, som resulterer i feilkommunikation og defekt samspil mellem centralnervesystemet og kroppens hovedsystemer, specielt immunologiske og endokrine systemer, svigt af cellernes energistofskifte og ion-transport, og svigt af hjertefunktioner.

**Væsentligste symptom:** En patologisk lav tærskel for udmattelse, som karakteriseres ved en manglende evne til at producere den nødvendige energi. Normal fysisk anstrengelse udløser abnorme og målbare reaktioner som ekstrem energisvigt, krafttab, generel symptomforværring og en unormal forlænget restitutionstid.

**Bemærk:** Myalgisk encephalomyelitis (ME) er betegnelsen, der anbefales til de som opfylder IKK-kriterierne.

**MYALGISK ENCEPHALOMYELITIS:**  
neurologisk sygdom, WHO ICD G93.3

**ME:**

- generelt sporadisk
- endemisk
- globalt spredte epidemier

### Klassifikation

Myalgisk encephalomyelitis har været klassificeret som en *neurologisk* sygdom af WHO siden 1969. WHO fastslår, at samme tilstand ikke kan klassificeres under mere end én rubrik, fordi de enkelte kategorier og underkategorier pr. definition skal udelukke hinanden indbyrdes. Derfor er det afgørende, at patienter, som opfylder IKK-kriterierne for ME fjernes fra alt for bredt definerede patientgrupper.

### Epidemiologi

**Prævalens:** ~ 0,4 - 1%<sup>2,3</sup>

- rammer alle aldersgrupper inkl. børn, alle racer og etniske grupper, og alle samfundsøkonomiske lag
- indtræffer hyppigst mellem 30 og 50 års alderen
- højere forekomst blandt kvinder

### Prognose

- **For tiden** findes der ingen kendt helbredelse.
- **Tidlig intervention** og hensigtsmæssige behandlingsstrategier kan mindske symptomgraden.
- **Genvinding** af samme helbredsstand som før sygdomsstart ses sjældent.<sup>4</sup>
- **Prognosen** for den enkelte patient kan ikke forudsiges med sikkerhed.

**Pædiatrisk:** Børn kan være meget alvorligt påvirkede.

- Børn med mindre alvorlige symptomer har større sandsynlighed for bedring end voksne.

### Ætiologi

**Disponerende faktorer:** Ofte multiple og med et individuelt karakteristisk mønster.

1. **Genetisk disponering:** Øget modtagelighed er forbundet med



- *Ændringer i det genetiske udtryk*: neurologisk, hæmatologisk, metabolisk, sensorisk, hormonelt, immunsygdom, funktion/reaktion, infektion, betændelse, hjerte/kar, cancer, celledød<sup>5-12</sup> og endokrinologisk.
  - *Klynger af kombinerede gendata* angiver distinkte genomiske subgrupper og sygdomsforbindelser.<sup>12, 13</sup>
  - *Familie- og tvillingeundersøgelser* tyder på, at der er en højere grad af ME hos slægtninge, ned i tredje generation.<sup>14</sup>
- Miljøfaktorer* kan veje tungere end den genetiske prædisponering.<sup>15</sup> Flere epidemier understøtter infektion som årsag.<sup>16</sup>

2. **Hændelser i miljøet før sygdomsdebut** som kan kompromittere nerve- og immunsystem og øge modtageligheden for infektioner:
- mindre infektioner • vaccinationer • udsættelse for nye infektioner, især ved rejser eller efter nylige infektioner • forurenede vand • genbrugt luft på fly • blodtransfusioner • anæstesi • giftige kemikalier
  - tungmetaller • alvorligt fysisk traume: piskesmæld/rygmarvsskade/kirurgi • udtalt psykologisk stress<sup>17-23</sup>

## Udløsende hændelser og årsagsfaktorer

De fleste patienter har haft en sund, aktiv livsstil før ME opstod. Epidemier spredt rundt om i verden støtter infektion som årsag. Symptomerne ved sygdomsstart svarer til et normalt infektionsforløb.

### 1. Infektionsagenser forbundet med ME

**Vira:** • Enterovirus<sup>24-26</sup> • Epstein Barr virus (EBV)<sup>27</sup> • Human herpes virus (HHV 6 and 7)<sup>28, 29</sup>  
• Cytomegalovirus<sup>30</sup> • Parvovirus B19<sup>31</sup>

**Bakterier:** • Chlamydia pneumonia<sup>32</sup> • Mycoplasma<sup>33</sup> • Coxiella burnettii<sup>27</sup>

Det er uklart, om disse infektioner har udløst ME eller om de er opportunistiske og har udviklet sig grundet et defekt immunsystem. Der findes ingen specifik virus, som er tilstede hos alle patienter. Et prospektivt studie har vist, at seks måneder efter en akut infektion med Epstein-Barr virus, Coxiella Burnettii, eller Ross River virus, havde 11% af patienterne CFS.<sup>34</sup> Dette understøtter eksistensen af undergrupper af ME. Test af antistoffer ved en række vira afslørede et undertype-specifikt forhold til Epstein Barr virus og enterovirus, to af de almindeligste udløsende faktorer ved ME.<sup>27</sup>

2. **Mulig årsagssammenhæng:** Et stigende mængde dokumentation tyder på, at en primær årsag til ME skal findes i neuropatiske vira, som kan inficere nerve- og immunceller og beskadige kapillærer og mikroarterier i centralnervesystemet, og dermed forårsage diffus hjerneskade. Den oprindelige infektion kan medføre alvorlige forstyrrelser i immunsystemets signalveje, som med tiden kan blive kroniske eller udvikle autoimmunitet, selv om niveauet af infektion reduceres.<sup>35</sup>

## ME faser

1. **Infektions start /akutfase < 6 måneder:** De fleste patienter har en klar, akut sygdomsstart med influenzalignende symptomer, symptomer i luftvejene eller andre tydelige tegn på infektion. **Inkubationstiden** varer fra nogle få dage op til en uge. I stedet for bedring oplever patienten en forværring af tilstanden og de symptomer, som tydeligt kendetegner ME, begynder at gruppere sig. Ca. 20% af patienterne oplever en gradvis indtræden, som kan følge efter immunforstyrrende begivenheder, de bliver sårbare over for nye eller får reaktiveret eksisterende, hvilende infektioner, som yderligere overbelaster immunsystemet.<sup>26</sup>
2. **Kronisk fase > 6 måneder:** Generelt er symptomerne mere stabile i den kroniske fase. Nogle patienter oplever en bedring i den kroniske fase, mens andre får en progressiv forværring af helbredet.

**UNDERSØGELSE AF SYGDOMSSTART** 1.000 patienter

**75,6%: infektion alene eller infektion + 1 eller flere faktorer:**

- miljøeksponering,
- fysisk traume,
- vaccinationer,
- andre stressfaktorer

Vernon SD. CFIDS of America

### 3. Patofysiologi

#### Neuroimmun udmattelse efter fysisk anstrengelse (PENE pen-e)

Normal udmattelse er proportional med intensiteten og varigheden af aktivitet, fulgt af hurtig genvinding af energi. PENE karakteriseres ved en patologisk lav tærskel for fysisk og psykisk udmattelse, energisvigt, smerter og en abnorm symptomforværring som reaktion på anstrengelse. Dette følges af en langvarig restitutionperiode. Udmattelse og smerte er en del af kroppens totale beskyttelsesreaktion og er uundværlige som *biologiske alarmer*, der fortæller patienten, at aktiviteterne skal modificeres for at undgå yderligere skade.

I den underliggende patofysiologi ved PENE indgår en alvorlig funktionsforstyrrelse i det regulerende styringsnetværk i og mellem nervesystemerne<sup>36,37</sup>. Disse nervesystemer har et gensidigt samspil med immunsystemet og endokrin systemet, som påvirker stort set alle kroppens systemer, cellernes stofskifte og iontransporten.<sup>38</sup> Den dysfunktionelle styring af vekslen mellem af aktivitet og hvile og tabet af homøostase medfører en svækket aerob energiproduktion og en manglende evne til at producere den krævede energi. En kardiopulmonal belastningstest, gentaget efter et døgn, afslørede et fald på 22% i højeste tal for VO<sub>2</sub> og 27% i VO<sub>2</sub> ved anaerob tærskel (AT) på undersøgelsens anden dag.<sup>39</sup> Både submaksimal og selv-styret belastning medførte PENE.<sup>40</sup> Disse forstyrrelser og tabet af evnen til restitution adskiller ME fra depression.

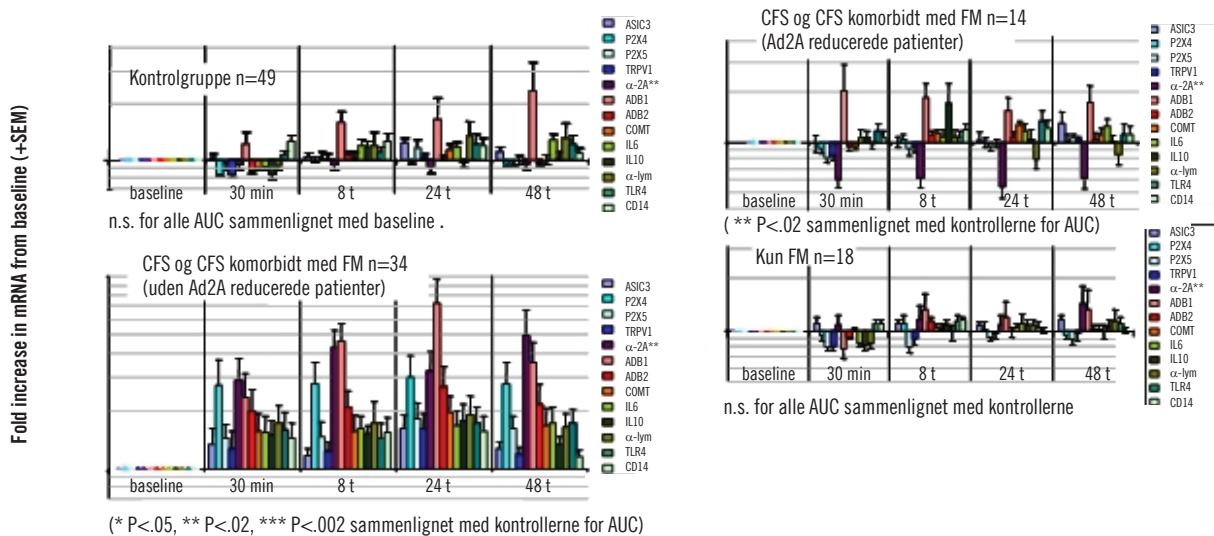
**PENE:** en patologisk, lav tærskel for udmattelse

- udmattelse og symptom-opblussen efter fysisk anstrengelse – straks eller senere og det hjælper ikke at hvile
- forlænget restitutionstid

#### Neurologiske anormaliteter

Neurokognitive, søvnmæssige, autonome og sensoriske forstyrrelser, smerter, hovedpine og paræstiesier er fremtrædende neurologiske tegn og symptomer. Kognitive dysfunktioner, inklusiv langsom bearbejdning af information, nedsat koncentrationsevne, vanskelighed ved at finde ord og dårlig korttidshukommelse er nogle af de mest funktionshæmmende symptomer.<sup>1, 73, 74</sup>

**mRNA receptor-udtryk efter fysisk anstrengelse:** Patienter: ME, og ME med komorbid fibromyalgi (B) havde betydeligt forhøjede sensoriske, adreneriske og immunsystem receptor-udtryk end kontrolgruppen A (A) og kun FM (D). Undergruppe (C) havde lavere Alpha 2A receptorer og rapporterede ortostatisk intolerance (OI) symptomer.<sup>41</sup>



Light AR, Bateman L, Jo D, et al. Ændringer i det genetiske udtryk ved baseline og efter moderat motion hos patienter med kronisk træthedssyndrom og fibromyalgi-syndrom. *J Intern Med* 2012; 271:64-81.

Figur 3 – Genoptrykt med tilladelse – John Wiley og Sons

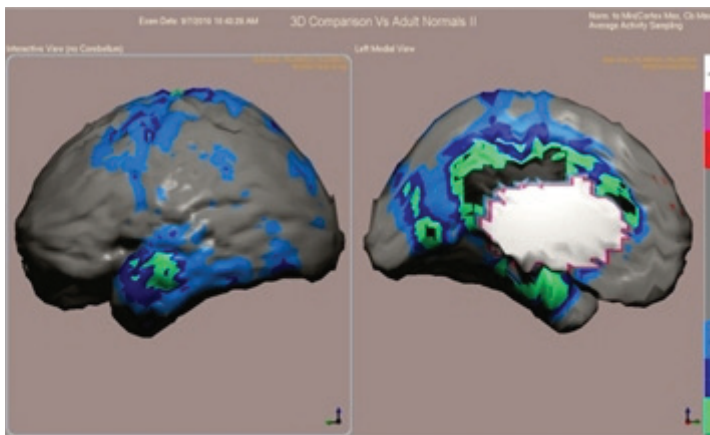
REAKTION PÅ MOTION	NORMAL	ME-PATIENTER
Hvilepuls	normal	↑ forhøjet <sup>42, 43</sup>
Puls ved max. belastning	↑	↓ reduceret maks. puls <sup>42, 44, 45</sup>
Max. Iltforbrug (VO <sub>2</sub> )	↑	↓ reduceret højeste iltoptag ved maksimal arbejdsbelastning – ca. ½ af inaktiv kontrolgruppe <sup>42, 45-50</sup>
Aldersrelateret puls	ja	kan ofte ikke opnå det <sup>42, 43</sup>
Hjertets output	↑	sub-optimalt niveau <sup>42, 43, 51</sup>
Blodgennemstrømning	↑	↓ reduceret <sup>46, 47, 52-54</sup>
Iltoptagelse	↑	↓ reduceret <sup>46-48, 52</sup>
Blodtryk	↑	utilstrækkelig blodtryksstigning ved fysisk anstrengelse <sup>48</sup>
Kropstemperatur	↑	↓ reduceret kropstemperatur <sup>47</sup>
Åndedræt	↑	↓ uregelmæssigt åndedræt: overfladisk åndedræt, stakåndethed <sup>47</sup>
Iltudnyttelse	↑	↓ reduceret kapacitet til at bruge ilt <sup>42</sup>
Iltudnyttelse i muskler	↑	↓ reduceret <sup>42</sup>
Anaerob grænse og maks. motion	normal	↓ nås ved et meget lavere iltforbrugsniveau <sup>45, 55</sup>
Gangfunktion	normal	↑ øgede anomaliteter ved holdningen <sup>56</sup>
Sensorisk signal til hjernen	↓	↑ øgede sensoriske signaler fortolket af hjernen som smerte og træthed <sup>11, 57</sup>
Ændringer i sensorisk, adrenerg og immunfunktionsrelateret genekspression	↓	↑ RNA-stigning fra metabolit-detekterende gener efter aktivitet <sup>58</sup> ↑ 70% af patienter med ME-patienter (nogle med komorbid FM) havde betydeligt øget ekspression af sensoriske, adrenerge og immunfunktions gener <sup>41</sup> ↓ hos ME-patienter med POTS (30%) var ekspression af adrenerge receptorer nedsat, alfa 2A <sup>41</sup> ↑ hos ME-patienter udviste unormal øget stigning i adrenerg genekspression <sup>58</sup>
Cytokin aktivitet Pro-inflammatorisk Anti-inflammatorisk	↑ ↓	↑ Distinkt inflammatorisk/anti-inflammatorisk ubalance. Immunaktivering: Ved infektion går tendensen i den initiale respons i retning af et forstærket pro-inflammatorisk cytokin respons (f.eks. interleukin 6 og 8), efterfulgt af et hæmmet anti-inflammatorisk respons <sup>35, 59, 60, 61, 62</sup>
Kanalopati, oxidativ og nitrosativ stress	normal	↑ forhøjede markører for oxidativ stress ↑ øget ved anstrengelse <sup>50, 63</sup>
Udmattelse og ATP	normal	↑ udmattelse indtræder hurtigere, <sup>64</sup> ledsaget af ↓ reducerede, intracellulære koncentrationer af ATP <sup>64</sup>
Smertetærskel	↑	↓ falder ved motion, hvilket tyder på unormal bearbejdning af smerte <sup>39, 65-67</sup>
Acidose i muskler, der motioneres Restitution fra acidose efter motion	ja	↑ øget intracellulær acidose i muskler, der motioneres <sup>68</sup> ↓ Normalt, omvendt forhold mellem maks. Proton-udstrømning og laveste muskel-pH efter motion går tabt. Langsom restitution (~4-gange længere) fra intramuskulær acidose efter motion og gentaget aktivitet <sup>45, 69</sup>
Velbefindende	↑	↓ tab af opkvikkende og anti-depressive virkning, fysisk og psykisk udmattelse, influenza-lignende symptomer, smerter og forværring af andre symptomer <sup>70</sup>
Symptomforværring	nej	↑ Aktivering og forværring af symptomer kan ske straks eller komme flere dage senere. <sup>1, 46, 70</sup> Når motionen gentages næste dag, forværres symptomerne <sup>40</sup>
Kognitiv funktion	↑ vågen	↓ kognitive funktioner: forlænget reaktionstid <sup>71</sup> ↑ oplevet anstrengelse <sup>72</sup>
Restitutionsperiode	kort	forlænget restitutionstid: normalt 24 timer, ofte 48, men kan vare dage, uger eller forårsage et tilbagefald <sup>39, 40, 42</sup>

Strukturelle og funktionelle anormaliteter i hjernen og rygmarven er i overensstemmelse med patologisk dysfunktion af de regulerende centre og kommunikationsnetværk i hjerne, CNS og ANS, og er afgørende for effektiv, løbende selvorganisering af kroppen.<sup>1,75</sup> Reduceret mængde af grå substans i hjernekammen er foreneligt med skade i midthjernen, som opstod da udmattelsen startede. Feedback-kontrolsløjfer kan undertrykke cerebral, motorisk og kognitiv aktivitet, forstyrre CNS homøostasen og nulstille elementer i ANS.<sup>76</sup> Disse anormaliteter spiller en afgørende rolle for neurologiske og neurokognitive symptomer.<sup>1, 5, 11, 57, 65</sup> Større ressourceudnyttelse og flere dele af hjernen anvendes ved kognitiv bearbejdning, hvilket støtter patientens oplevelse af større anstrengelse end normalt.<sup>73, 77, 78</sup> Kortere tid med uafbrudt søvn end normalt forklarer patienternes rapporter om ikke forfriskende søvn, smerter og overvældende udmattelse.<sup>79</sup> Disse observerede, patologiske forandringer passer med neurologiske lidelser, men ikke psykiatriske tilstande.

3D Sammenligning med voksne norm II – Grns. aktivitetsprøvetagning

Ved Dr. Ismael Mena 2010

Norm til min (Cortex Max, Cb Max) ↓



↑ InteracQve view - ingen cerebellum ↑ \*eU mediant snit

#### Store områder med hypoperfusion er karakteristiske for ME:

HMPAO c99m radiofarmaceutisk til vurdering af hjernens blodgennemstrømning. Billeder af patienterne rekonstrueres og sammenlignes med normal, alderssvarende database med Oasis Segami USA Software. I farven grå normal perfusion svarende til middel + 2 St Afv, farverne blå, grøn og sort, 2-5 St Afv. under den normale middel, der angiver hypoperfusion. Venstre, tværsnit viser markant hypoperfusion i tværsnittene af tindingelappen, gående ud til forlapperne og de parietale lapper. Venstre mediale snit viser omfattende hypoperfusion i det limbiske system, omfattende forreste, mellemste og bageste cingulater. Der er hypoperfusion i midten af venstre tinding, som angiver hypofunktion fremspringet fra hippocampus. Både bageste cingulat og hypofunktion i hippocampus angiver en kognitiv svækkelse. (ventrikelsystemet er hvidt.) Endelig er der hypoperfusion i den occipitale lap. *Ismael Mena, MD, nuklearmedicin*

## NEUROLOGISKE, STRUKTURELLE OG FUNKTIONELLE ANORMALITETER

### Hypoperfusion<sup>80-84</sup> (Neuro-SPECT, arteriel spin labeling – avanceret MR undersøgelse)

- ↓ **regional blodgennemstrømning** (rCBF), ↓ **absolut kortikal blodgennemstrømning**<sup>46,85</sup>
- ↓ **hypoperfusion i hjernestammen** adskiller ME fra depression<sup>83</sup>
- ↓ **yderligere reduktion i den cerebrale blodgennemstrømning efter aktivitet**. Graden af involvering af hjernen er korreleret til tilstandens sværhedsgrad<sup>46</sup>

### Punktformede læsioner – højsignalområder i hvid hjernesubstans (MRI)

- ↑ Plak eller hypersensitivitet i den hvide hjernesubstans og områder er foreneligt med demyelinering eller betændelse og øget risiko for cerebrovaskulære hændelser<sup>86,87</sup>
- **hjernestammeskade** og tab af homøostase<sup>76</sup>

### Reduceret hjernemasse - (MRI)

- ↓ **Reduceret mængde af grå og hvid hjernesubstans** er foreneligt med svækket hukommelse og visuel bearbejdning<sup>88</sup>
- ↓ **gennemgående reduktion** af mængden af grå substans<sup>54,89</sup>
- ↓ mængden af grå substans i mellemhjernen og pulstrykket tyder på svækket cerebrovaskulær selvregulering<sup>76</sup>
- ↓ jo mere langvarig udmattelse, jo større var reduktionen af hvid hjernesubstans i mellemhjernen<sup>76</sup>

### Hypometabolisme – (PET)

- ↓ glukosemetabolismen i hjernen,<sup>36</sup> ↓ metabolismen i hjernestammen adskiller ME fra depression<sup>46,83</sup>

### Neurokognitiv – (MRI, EEG og SPECT)

- ↑ Kognitive opgaver udløser øget hjerneaktivitet og involverer flere områder af hjernen, det samme gælder anden udmattende aktivitet: dårlig bearbejdning af lyd- og ruminformation, dårlig korttidshukommelse<sup>73,77,78</sup>
- ↓ **langsommere præstation ved visuelle og motoriske opgaver** – den ventrale, bageste cingulat-cortex var aktiv, når kontrolgruppen lavede en fejl, men ikke når patienten lavede en fejl<sup>54</sup>
- ↓ **reduceret blodgennemstrømning i tindingelapperne** kan bidrage til forstyrrelse i hukommelse og kognition og træthed<sup>80,81</sup>

### Smerter og udmattelse - mRNA vurderinger

- ↑ **Forhøjet, sensorisk signalaktivitet** opfattes af hjernen som smerte og udmattelse<sup>11,57,90</sup>

### Muskler og knogler (EEG hovedbund)

- CNS-signalerne ændret, når de voluntære muskelaktiviteter kontrolleres**, især når aktiviteterne er udmattende<sup>90</sup>
- ↓ **dårlig og langsom motorisk** præstation<sup>90</sup> og asymmetrisk og ukoordineret gang<sup>91</sup>

### Søvn - (EEG)

- ↑ **forlænget indsovningsfase**<sup>79</sup>
- ↓ **forstyrret REM-søvn og reduceret længde af ubrudt søvn**<sup>92,93</sup>
- ↑ **forøget alfa-indtrængning i delta-søvnen**<sup>79</sup>

### Cerebrospinalvæske – (aftapning) øget åbningspres ved lumbal punktur

- Proteomer** i cerebrospinalvæsken adskiller ME patienter fra personer som er behandlet for Lyme-sygdom og kontrolgrupper.<sup>94</sup>
- ↑ **øgede lymfocytter**<sup>95</sup> og proteiner<sup>94,95</sup>
- **IL-10 øget** med granulocyt-makrofag (GM), koloni-stimulerende faktor (CSF) supression<sup>95</sup>
- ↑ **forhøjet laktat** er i overensstemmelse med reduceret blodgennemstrømning i hjernebarken, mitokondrie dysfunktion og oxidativt stress<sup>96</sup>
- Laktat i cerebrospinalvæske fra laterale ventrikler: 297% over for angstlidelse og 348% over for kontrolgruppe<sup>96</sup>

### Rygmarv og ganglier – (obduktion)

- ↑ **neuro-inflammation i de dorsale rodganglier**, som er modulatorer for perifer, sensorisk information på vej til hjernen<sup>97</sup>

## Dysfunktion af immunsystemet

Neuropatiske vira kan inficere og beskadige hjernen, ganglier og immunsystemets celler. Den indledende infektion kan medføre alvorlig fejlregulering af immunsystemet, hvilket igen kan medføre langvarig infektion eller unormal reaktion fra immunsystemet.<sup>35</sup> Aktiverede immunkomplekser, inklusiv forhøjede niveauer af cytokiner, medfører kronisk inflammation pga. dysfunktion af immunsystemet, så kroppen er mere sårbar over for opportunistiske infektionssagener, dette kan medvirke til opblussen af influenzasymptomer og andre symptomer efter anstrengelse.<sup>35, 39, 98, 99</sup>

### IMMUNOLOGISKE DYSFUNKTIONER

#### Kronisk immunaktivering:<sup>7, 9, 35, 100-104</sup>

- ↑ **forøgede, inflammatoriske cytokiner**<sup>35</sup> • pro-inflammatoriske alleler • kemokiner • T lymfocytter • CD26 ekspresion
- ↑ indirekte bevis for B-celle aktivering (rituximab studiet – depletering af B-celler med CD20 markører – 2/3 fik det bedre)
- ↑ **forhøjet transformerende vækstfaktor-beta (TGF-beta) i serum** (TGF-beta)<sup>106</sup>
- ↑ **hyppigheden af aktiv HHV-6, HHV-7 og B19 infektion/coinfektion**, samtidig med øgning af pro-inflammatoriske cytokiner i plasma og distinkte typer af kliniske symptomer, peger i retning af undergrupper af ME<sup>107</sup>

#### Defekt immunfunktion:<sup>98, 102, 108-115</sup>

- Th1/Th2 balancen forskudt i retning af Th2 dominans – selvadministreret testning af Th1/Th2 balancen<sup>108</sup>
- ↑ **nedsat NK-celle signalering**, funktion og cytotoxicitet – reduktion af "oxidative bursts", dvs hurtig frigørelse af ROS, fra neutrofile leukocytter<sup>102, 108</sup>
- ↓ dysbiose<sup>98</sup>
- ↑ reduktion af perforin og granzym<sup>104</sup> • unormale vækstfaktorprofiler<sup>111</sup> • makrofage anormaliteter<sup>95</sup>
- dysfunktion af antiviral ribonuclease L (**RNase L**) **signalvej**: ↑ 37kDa (spaltet) til 80 kDa (normal) forhold for RNase-L<sup>112, 113</sup>
- IL 8, 23, 6, med IL-1a, IL-2 og IFN-gamma forbundet med Th17 funktion kan udskille ME, opstået efter mononukleose<sup>116</sup>

#### Mave/tarm-kanal<sup>26, 117-119</sup>

- **kronisk enterovirus infektion** i maven<sup>26</sup>
- **tarm-dysbiose**: nedbrud i balancen mellem 'beskyttende' og 'skadelige' bakterier i tarmen og med øgede niveauer af D-mælkesyre-producerende bakterier<sup>117</sup>
- ↑ **hyperpermeabel tynd- og / eller tyktarm** kan inducere *low grade* systemisk infektion samt alkohol intolerans<sup>117</sup>

#### Overfølsomhed:

- ↑ ny følsomhed over for sensorisk input, mad, medicin, alkohol eller kemikalier<sup>118</sup>

## Dysfunktion af energiproduktion og ion-transport

Udtalt energisvigt tyder på dysregulering af mitokondrierne og den cellulære energiproduktion, kanalopati og ion-transport. Døgnvariationen i blodtrykket (BT) og udmattelse er omvendt relateret. Forstyrrelser i energitilførslen øger risikoen for kardiovaskulære symptomer. Ortostatisk intolerance (OI) tyder på nedsat autoregulering af det cerebrale kredsløb.<sup>53</sup> Lavt iltoptag, slagvolumen og nedsat kredsløb er forbundet med symptomernes sværhedsgrad og nedsat funktionsevne.<sup>48, 53, 120, 121, 141</sup>

### ENERGIPRODUKTION OG DYSFUNKTION I ENERGITRANSPORTEN

#### Nedsat iltbaseret energistofskifte

- dysregulering af mitokondrier og det cellulære energistofte og af ion-transport <sup>38, 122-125</sup>
- ↓ mitokondriel dysregulering involverer delvis blokering af proteintranslokator TL, og/eller mangel på substrat eller eksistentielle co-faktorer <sup>126</sup>
- ↓ udmattelse opstår hurtigt, og her er der relativt reducerede koncentrationer af ATP i cellerne <sup>64</sup>
- ↑ oxidativt stress <sup>50, 118, 119, 127, 128, 134</sup>
  - kanalopati-dysfunktion <sup>129, 130</sup>
  - NO/ONOO- cyklus: biokemisk, positiv feedback-cyklus kan medvirke til at gøre tilstanden kronisk <sup>118, 119, 131</sup>

#### Dysfunktion i det autonome og kardiovaskulære system

- ↓ utilstrækkelig stigning i blodtryk (BT) ved anstrengelse <sup>48</sup>
- ↓ lavt blodtryk og for stor døgnvariation kan skyldes abnorm regulering af blodtrykket <sup>132</sup>
- ↓ reduceret blodgennemstrømning og vaskulopati <sup>118</sup>
- ↑ funktionssvigt i arteriers elasticitet – øget elasticitet/kontraherbarhed af arterievæggene <sup>133</sup>
- ↑ forhøjet reaktion på acetylkolin <sup>133</sup> • ↑ øget arteriel bølgereflektion <sup>134</sup>
- ↓ 'lille hjerte' med lille venstre ventrikelkammer <sup>135, 136</sup>
- ↓ funktionssvigt i hjerte og venstre ventrikel <sup>137-139</sup>
- ↓ reduceret hjertefrekvensvariabilitet under søvn tyder på en fastholdt natlig overaktivitet af det sympatiske system, der kan bidrage til dårlig søvnkvalitet <sup>140</sup>
- ↓ lav cirkulerende erythrocyt-volumen (~ 70% of normalen). Karmæssige anomaliteter peger på utilstrækkeligt cirkulerende blodmængde i hjernen, når patienten står op, og blodet kan samle sig i ekstremiteterne <sup>53, 141</sup>

#### Unormal varmeregerende reaktion

- tab af termostatisk kontrol <sup>142</sup>

## 4. Individuel udredning og diagnosticering

### Internationale Konsensus Kriterier

IKK omfatter symptomer, der har vist sig hensigtsmæssige ved udvælgelsen af ME-patienter i en undersøgelse af over 2.500 patienter<sup>143</sup> og understøttes af andre undersøgelser.<sup>141, 144</sup> IKK fanger det unikke, der karakteriserer ME. Hvordan symptomer kan udtrykkes og fortolkes beskrives i udførlige kommentarer til kategorikriterierne. Gruppering af symptomer efter årsagsforhold (patogenese) giver fokus. At hovedsymptomerne er obligatoriske medfører bedre konsistens og præcisionen i patientudvælgelsen.<sup>145-150</sup>

### Myalgisk Encephalomyelitis: Internationale Konsensus Kriterier (IKK) Voksne og børn • Klinik og forskning

Myalgisk Encephalomyelitis er en erhvervet neurologisk sygdom med komplekse, omfattende funktionssvigt. Fremtrædende træk er patologisk dysregulering af nerve-, immun- og endokrinsystem med svækket cellulær energiomsætning og ion-transport. Selvom tegn og symptomer er dynamisk interaktive og årsagsforbundne, grupperes kriterierne for oversigtens skyld efter patofysiologisk område.

A.	Obligatorisk	Neuro-immun energisvigt efter anstrengelse - Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion - PENE
B.	3	Neurologiske svækkelser: mindst 1 af 3 følgende symptomkategorier
C.	3	Dysfunktion af immunsystem/mave-tarm/urinveje: mindst 1 af 3 symptomkategorier
D.	1	Dysfunktion af energiomsætning/ion-transport: 1 symptom

#### A. Neuro-immun energisvigt efter anstrengelse - Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion (PENE pen-e)

##### Obligatorisk:

Dette kardinalsymptom består af en patologisk manglende evne til at producere nok ønsket energi og fremtrædende symptomer ses især i de neuro-immune områder. Følgende er karakteristisk:

1. Markant, hurtigt indsættende fysisk og/eller kognitiv anstrengelsesudløst udmattelse. Minimale belastninger såsom dagligdags aktiviteter eller enkle mentale opgaver kan være invaliderende og forårsage tilbagefald.
2. Anstrengelsesudløst symptomforværring: f.eks. akutte influenzalignende symptomer, smerter og forværring af andre symptomer.
3. Anstrengelsesudløst energisvigt kan opstå straks efter aktiviteten eller være forsinket i timer eller dage.
4. Restitutionsperioden er forlænget, typisk til 24 timer eller mere. Tilbagefald kan vare dage, uger eller længere.
5. Lav tærskel for fysisk og psykisk udholdenhed medfører betydelig reduktion i patientens aktivitetsniveau sammenlignet med før sygdommen.

**Kommentarer:** For at stille ME diagnosen må symptomgraden medføre en væsentlig reduktion i patientens aktivitetsniveau i forhold til før sygdomsdebut.

- **Mild:** Tilfredsstillende kriterier, signifikant reduceret aktivitetsniveau
- **Moderat:** Skønsmæssigt 50% reduktion i forhold til aktivitetsniveau før sygdom
- **Svær:** Bundet til hjemmet
- **Meget svær:** Totalt sengeliggende og skal have hjælp til basale funktioner. Der kan være markante udsving i symptomernes alvor og hierarki fra dag til dag og time til time. Vurder aktivitet, sammenhæng og interaktive påvirkninger.
- **Restitutionsid:** uanset restitutionstid efter f.eks. en halv times læsning, så er den meget længere f.eks. efter indkøb i en halv time og endnu længere hvis dette gentages næste dag – hvis patienten kan. De, som hviler før en aktivitet, eller har justeret deres aktivitetsniveau til deres begrænsede energi, har kortere restitutionstid end de, der ikke tilpasser deres aktivitetsniveau passende.
- **Eksempel på en modificerende faktor:** En idrætsudøver kan f.eks. have 50 % reduktion i aktivitet fra før sygdommen, men vil fortsat være mere aktiv end en siddende person.



## B. Neurologiske dysfunktioner

**Mindst 1 symptom fra 3 af de følgende 4 symptomkategorier:**

### 1. Neurokognitive dysfunktioner

- Svært ved at bearbejde information: langsom tankegang, nedsat koncentration, f.eks. forvirring, desorientering, kognitiv overbelastning, svært ved at træffe beslutninger, langsom tale, erhvervede eller anstrengelsesrelaterede læsevanskeligheder.
- Tab af kortidshukommelse: f.eks. svært ved at huske hvad man vil sige, hvad man sagde, finde ord, huske information, dårlig arbejdshukommelse.

### 2. Smerter

- Hovedpine: f.eks. kronisk, generel hovedpine ofte med smerter i eller bag øjnene eller i baghovedet, og som kan være forbundet med spændinger i nakkemuskelatur, migræne, spændingshovedpine.
- Betydelig smerte kan opleves i muskler, muskel-sene forbindelser, led, mave eller bryst. Smerten er ikke inflammatorisk af natur og vandrer ofte, f.eks. generaliseret hyperalgesi, udbredte smerter (kan opfylde kriterier for fibromyalgi), myofascielle eller udstrålende smerter.

### 3. Søvnforstyrrelser

- Forstyrret søvnmønster: f.eks. søvnløshed, lang søvn inklusive lure, sover det meste af dagen og er vågen det meste af natten, vågner hyppigt, vågner meget tidligere end før sygdomsdebut, livagtige drømme/mareridt.
- Søvn er ikke forfriskende: Vågner f.eks. og føler sig udmattet uanset søvnlængde, søvngig om dagen.

### 4. Neurosensoriske, perceptuelle og motoriske forstyrrelser

- Neurosensoriske og perceptuelle: f.eks. manglende evne til at fokusere synet, overfølsom over for lys, støj, vibration, lugt, smag og berøring: svækket dybdeopfattelse.
- Motorisk: f.eks. muskelsvagthed, trækninger, dårlig koordinering, står ustabil på fødderne, ataksi.

#### Kommentarer:

Neurokognitive svækkelser, rapporterede eller observerede, bliver mere udtalte ved udmattelse. Overbelastningsfænomener bliver tydelige, når to opgaver skal udføres samtidigt. Abnormt akkomodationsrespons fra pupillerne er almindelig. Søvnforstyrrelser ses typisk som ekstremt forlænget søvn, i den akutte fase og udvikler sig i den kroniske fase ofte til omvendt døgnrytme.

Motoriske forstyrrelser er måske ikke tydelige ved moderate tilfælde, men anormal tandem-gang og positiv Romberg-tekst kan ses i alvorlige tilfælde.

## C. Dysfunktion af mave/tarm-og immunsystem samt urinveje

**Mindst 1 symptom fra 3 af følgende 5 symptomkategorier:**

1. Influenzalignende symptomer kan være tilbagevendende eller vedvarende og aktiveres eller forværres typisk ved anstrengelse, f.eks. ondt i halsen, bihulebetændelse, lymfeknuder i nakke eller armhule kan være forstørrede og ømme ved palpitation
2. Modtagelig over for virusinfektioner med forlænget restitutionsperiode
3. Mave/tarm-systemet: f.eks. kvalme, mavesmerter, oppustethed, irritabel tarmsyndrom (IBS)
4. Urinveje: f.eks. øget vandladningstrang og evt. øget vandladningstrang om natten
5. Intolerans over for fødevarer, medicin, lugte eller kemikalier

**Kommentarer:** Øm hals, ømme lymfeknuder og influenzasymptomer er ikke specifikt for ME, men det er unormalt at disse symptomer aktiveres som reaktion på anstrengelse. Halsen kan føles øm, tør og kløende. Injektion af fauces og rød-blå halvmåneformede aftegninger af tonsiller er tegn på immunaktivering.

## D. Forstyrrelser af energiomsætning/ion-transport

**Mindst 1 symptom:**

1. **Hjerte/kar:** f.eks. manglende evne til at tåle opret position – ortostatisk intolerance (OI), neurally mediated hypotension (NMH), postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), hjertebanken med eller uden hjertearytmi, ørthed/svimmelhed.
2. **Åndedræt:** f.eks. luftmangel, besværet åndedræt, udmattelse af brystvæggens muskulatur.
3. **Tab af termostatisk stabilitet:** f.eks. for lav kropstemperatur, markante døgnudsving, svedeture, tilbagevendende følelser af feber med eller uden moderat temperaturforhøjelse, kolde lemmer.
4. **Intolerans over for ekstreme temperaturer.**

**Kommentarer:** Ortostatisk Intolerans (OI) kan være flere minutter forsinket. Patienter med OI kan have marmorerede ekstremiteter, udtalt bleghed eller Raynauds fænomener. I den kroniske fase kan halmånen på fingerneglene blive mindre.

### Pædiatriske vurderinger

Symptomerne udvikles undertiden langsommere hos børn end hos teenagere og voksne. Ud over anstrengelsesudløst neuroimmunologisk energisvigt, er de mest fremtrædende symptomer ofte neurologiske: hovedpine, kognitive forstyrrelser samt søvnforstyrrelser.

- **Hovedpine:** Alvorlig eller kronisk hovedpine er ofte svækkende. Migræne kan ledsages af et hurtigt temperaturfald, rysten, opkastning, diaré og alvorlig svækkelse.
- **Neurokognitive forstyrrelser:** Problemer med at fokusere blikket og med at læse er almindeligt. Børn kan have læse- og skrivevanskeligheder, hvilket muligvis kun ses, når de er udmattede. Langsom bearbejdning af information gør det vanskeligt at følge mundtlige instrukser eller tage noter. Alle kognitive forstyrrelser forværres ved fysisk eller psykisk anstrengelse. Patienterne vil ikke være i stand til at følge normal skolegang.
- **Smerter ændrer sig og flytter sig hurtigt.** Hypermobilitet er almindeligt.

**Kommentar:** Udsving og alvorshierarki mellem flere fremtrædende symptomer kan variere hurtigt og mere dramatisk end hos voksne.

### Klassifikation

#### \_\_\_\_\_ Myalgisk Encephalomyelitis

\_\_\_\_\_ **Atypisk Myalgisk Encephalomyelitis:** opfylder kriterierne for PENE, men har 1 eller 2 færre symptomer end de krævede øvrige, kritiske symptomer. Smerte eller søvnforstyrrelse kan i sjældne tilfælde være fraværende.

**Kommentarer:** Patienter, som tidligere har opfyldt ME kriterierne, har fortsat ME selvom effektiv behandling har reduceret alvorsgraden.

**Eksklusionskriterier:** Som ved al diagnostik udelukkes andre diagnoser ved at se på patientens sygehistorie, klinisk undersøgelse og laboratorieprøver/tests med biomarkører efter indikation. Det er muligt at have mere end én sygdom, men det er vigtigt, at hver af disse identificeres og behandles.

**Primære psykiatriske lidelser, somatoform lidelse og misbrugsproblemer er eksklusionstilstande.**

**Pædiatrisk:** 'primær' skolefobi.

**Komorbiditeter:** Fibromyalgi, Myofascialt smertesyndrom, Temporomandibulært ledsyndrom, irritable tarmsyndrom, interstitiel cystitis, Raynauds fænomen, fremfalden mitralklap, migræne, allergier, kemisk hypersensitivitetssyndrom, Hashimoto's Thyroiditis, Sicca syndrom, reaktiv depression. Migræne og irriteret tarmsyndrom kan forekomme før ME, men forbindes senere med det. Fibromyalgi overlapper.

Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas DG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles ACP, Speight N, et al. Myalgisk encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327-338. Genoptrykt med tilladelse fra John Wiley og Sons. Nogle noter er let ændret.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x/full>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x/pdf>

## Principper for klinisk anvendelse

**Generelle overvejelser:** Den kliniske samtale baseres på observationer og dialog, som følger sygdommens udvikling og de konsekvenser som tilstanden har medført hos patienten. Hold sindet åbent og vær opmærksom på:

1. **Variation i symptomklynger:** Patienter udviser unikke kombinationer af symptomer.
2. **Symptom-samspil og -sammenhæng:** Symptomer, som interagerer dynamisk inden for en klynge og 'rejser sammen', deler det samme underliggende årsagssystem, vær f.eks. opmærksom på symptomer, som aktiveres eller forværres med PENE. Influenza-lignende symptomer og forsinket udmattelse peger på aktivering af immunsystemet
3. **Separer, primære symptomer fra sekundære symptomer og forværende faktorer:** Primære symptomklynger dannet af en sygdomsproces, f.eks. overdreven kognitiv udmattelse efter normale kognitive bestræbelser skal ses adskilt fra de sekundære virkninger af at klare sig med en kronisk sygdom, f.eks. bekymring om økonomi. Mange objektive indicier kan hjælpe med at adskille ME fra primær depres-

sion, f.eks. reaktion på motion, led- og muskelsmerter, alvorlig hovedpine, tilbagevendende halsbetændelse. Patientens kontekstuelle observationer vil hjælpe med til at bestemme hvilke symptomer, der udgør en del af den primære sygdomsstruktur og hvilke der skyldes indvirkning fra forværende miljøfaktorer og stressforøgende faktorer, f.eks. et miljø i hurtig bevægelse og udsættelse for toksiner.

**4. Symptomernes sværhedsgrad og indvirkning:**

*Milde:* opfylder kriterierne og medfører en betydelig reduktion af aktivitetsniveauet.

*Moderat:* ca. 50 % reduktion af aktivitetsniveauet fra før sygdomsdebut.

*Svær:* bundet til hjemmet.

*Meget svær:* er for det meste sengeliggende og har brug for hjælp til daglige funktioner. De, der er meget alvorligt ramt, er for svage til at komme i konsultationen.

**5. Hierarki over symptomernes sværhedsgrad:** Periodisk opstilles rækkefølge over symptomernes sværhedsgrad for at sikre, at behandlingen fokuserer på de alvorligste symptomer. Symptomernes sværhedsgrad og hierarki svinger ofte.

**6. Fastslå den samlede sygdomsbyrde:** Alle aspekter af patientens liv – fysiske, arbejds-/uddannelsesmæssige, sociale, emotionelle og personlige aktiviteter i dagliglivet (ADL) skal tages med i overvejelserne, når man vurderer den samlede indvirkning. Tal med patienten for at fastslå de akkumulerede virkninger af sygdommens alvor, samspil og den samlede sygdomsbyrde. Nogle patienter, som prioriterer aktiviteter, vil måske være i stand til at udføre en vigtig aktivitet ved at skære kraftigt ned på aktiviteter inden for andre områder af deres liv. Andre igen er helt bundet til deres seng og har brug for hjælp.

**7. Diagnose:** En foreløbig diagnose er baseret på symptomer og udvikler sig igennem hele den kliniske udredning. Laboratorietests og andre undersøgelser be- eller afkræfter den foreløbige diagnose.

**8. Differentiel diagnose:** Den samlede patofysiologi ved ME er ganske distinkt. Imidlertid er det ud fra patientens historie, risici og symptomer vigtigt at udelukke andre infektionssygdomme, som kunne ligne den samlede, komplekse patofysiologi ved ME. Nye symptomer må undersøges.

**Pædiatriske overvejelser:** Se *personaliseret behandling af børn* – side 31.

Hvert barn (alle unge) har sin egen kombination af de kritiske ME symptomer. ME's debut hos barnet sker ofte omkring 12-års alderen, men ME er blevet diagnosticeret hos et barn, der var to år gammel. Mere end et medlem af familien kan have ME eller andre neurologiske sygdomme.

**1. Samtale:** Hav begge forældre til stede hvis muligt, da hver kan huske forskellige symptomer eller et samspil af begivenheder, som kan hjælpe med at fastslå sygdommens debut og interaktive sygdomsklynger. Børn fortæller måske ikke om symptomer, fordi de ikke er klar over, at de ikke er normale.

**2. Vurder indvirkningen:** Børn kan ikke forventes at kunne sammenligne deres funktionsniveau før sygdommen og nu. Sammenlign skole, social, sportsaktiviteter og hobbies før og efter sygdomsdebut.

**3. Neurologisk svækkelse:** Smerter, hovedpine, langsom bearbejdning af information, vanskeligt ved at forstå og huske information, vanskeligt ved at fokusere øjnene og ved at følge mundtlige instrukser er fremtrædende træk, som gør indlæring meget udfordrende. Der sker ofte en markant forringelse af præstationerne i skolen.

**4. Udmattelse, irritabilitet og tilpasning:** Børn kan have korte perioder af hyperaktivitet fulgt af ekstrem svækkelse. De har ofte humørsvingninger og kan blive irritable, når de udmattes. Børn kan tilpasse sig udmattelsen ved at hvile, hvilket kan blive fejlfortolket som dovenskab.

**5. Sekundær skolefobi:** Unge patienter bruger det meste af tiden uden for skoletiden til at hvile. Børn med primær skolefobi deltager i aktiviteter og er sammen med andre. Patienterne kan udvikle 'sekundær skolefobi', fordi ME gør det vanskeligt at følge med, eller fordi de bliver mobbet.

## Individuelt klinisk arbejdsark til udredning og diagnosticering af ME

Navn:

Dato:

### Samtale i klinikken: Patientens historie (specificer punkterne, om muligt)

#### 1. Påvirkninger før debut: Infektionseksponering eller -påvirkning

mindre infektioner,  vaccinationer,  infektioner i øvre luftveje,  sinusitis,  lungebetændelse,  mave/tarm-sygdom efter sinusitis eller lungebetændelse,  tandinfektioner,  vaginal infektion, cystitis,  prostatitis,  blodtransfusion

**udsat for:**  syge mennesker,  ukendte infektionsstoffer under rejse, især efter vaccinationer,  forurenede vand,  genanvendt luft af dårlig kvalitet

**Eksponering eller påvirkninger uden infektion:**  toksiner efter kemikalier,  tungmetaller,  mug,  alvorligt fysisk traume, f.eks. piskesmæld/traume af rygsøjlen/kirurgi,  anæstesi,  unødigt stress,  steroider (før eller under akut luftvejs sygdom kan vende immunreaktionen til Th2 og undertrykke T-celle tal) \_\_\_\_\_

**Debut:** dato \_\_\_\_\_,  pludseligt,  gradvist,  infektion \_\_\_\_\_,  andet \_\_\_\_\_

Symptomer ved debut (angiv indbyrdes forbundne klynger, om muligt) \_\_\_\_\_

Symptomernes sværhedsgrad ved debut \_\_\_\_\_

Symptomernes varighed \_\_\_\_\_

#### 2. Medicinsk historie \_\_\_\_\_

Vaccinationer og følsomhed \_\_\_\_\_

Anden behandling \_\_\_\_\_

#### 3. Tidligere historie: Funktionsevne før sygdom \_\_\_\_\_ aktivitetsniveau før sygdom \_\_\_\_\_%

#### 4. Familiehistorie \_\_\_\_\_

### Systemgennemgang: Mange symptomer involverer mere end ét system. Vær opmærksom på følgende og specificer om muligt:

• **Neurologisk:**  kognition:  vanskeligheder ved at bearbejde information,  vanskeligheder ved at organisere opgaver,

vanskeligheder ved at huske rækkefølge,  informationsoverbelastning,  tab af korttidshukommelse \_\_\_\_\_

smerter:  hovedpine,  muskel/knogle-smerte,  forværres ved fysisk eller kognitiv anstrengelse \_\_\_\_\_

søvnforstyrrelse:  forstyrret søvnmønster,  søvn frisker ikke: kvantitet \_\_\_\_ timer, kvalitet (1-10) \_\_\_\_\_

neurosensorisk og perceptuel forstyrrelse:  sensorisk overbelastning,  motorisk forstyrrelse \_\_\_\_\_

**Immunsystem**  nylige influenzalignende symptomer, som aktiveres/forværres ved anstrengelse,  modtagelig for gentagne infektioner

**Mave/tarm**  kvalme,  mavesmerter,  oppustethed,  IBS (irriteret tarm syndrom),  følsomhed over for mad og/eller alkohol,

og medicin  følsomhed over for kemikalier (angiv nærmere) \_\_\_\_\_

**Urinveje:**  vandladningstrang,  hyppighed,  natlig vandladning \_\_\_\_\_

#### • Energiproduktion/ion-transport

**Hjerte/kar:**  ortostatisk intolerance (OI) – tåler ikke opret stilling,  neutrally mediated hypotension (NMH),  postural orthostatic

tachycardia syndrome (POTS),  palpitationer med eller uden hjerte-arytmi,  ørthed/ let i hovedet \_\_\_\_\_

**Luftveje:**  luftmangel,  anstrengt vejtrækning,  træthed i brystvæggens muskler \_\_\_\_\_

**Endokrin og ANS:**  tab af termostatisk stabilitet,  intolerance over for temperaturudrykninger \_\_\_\_\_

• **Post-exertional neuroimmune exhaustion (PENE) (neuro-immun udmattelse efter anstrengelse)**

Markant, hurtig, fysisk eller kognitiv træthed som reaktion på anstrengelse \_\_\_\_\_

Symptomer, som bliver værre ved anstrengelse \_\_\_\_\_

Udmattelse efter anstrengelse:  straks,  forsinket,  forlænget restitutionperiode \_\_\_\_\_

Udmattelse afhjælpes ikke gennem hvile \_\_\_\_\_

Meget lavere aktivitetsniveau end før sygdomsdebut pga. lav tærskel for fysisk og psykisk træthed (mangler udholdenhed).

Aktivitetsniveau:  100%,  90%,  80%,  70%,  60%,  50%,  40%,  30%,  20%,  10%

**Symptomhierarki, kvalitativt og mht. sværhedsgrad** \_\_\_\_\_

**Sekundære symptomer og forværende faktorer** \_\_\_\_\_

**Søvnkvalitet:** skala fra 1-10 (glimrende søvn 10): \_\_\_\_\_, start \_\_\_\_\_, varighed \_\_\_\_\_, problemer \_\_\_\_\_

**Smertes:** skala fra 1-10 (vørste smerte nogensinde 10): \_\_\_\_\_, problemer \_\_\_\_\_

**Energi/træthed:** skala fra 1-10 (fin energi 10): god dag \_\_\_\_\_, dårlig dag \_\_\_\_\_, i dag \_\_\_\_\_

**Lægeundersøgelse: Standardundersøgelse med opmærksomhed på:**

temp. \_\_\_\_\_, pH: en særdeles relevant undersøgelse, der kan foretages med en stix på urin eller spyt – ved svær ME er pH typisk meget

lav (øget surhedsgrad, acidose) \_\_\_\_\_, blodtryk/puls: **1. liggende:** blodtryk \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, Puls \_\_\_\_\_,

**2. straks efter stående:** blodtryk \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, Puls \_\_\_\_\_, **3. efter stående 3 min.:** blodtryk \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, Puls \_\_\_\_\_,

**4. efter stående 5 min.:** \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, Puls \_\_\_\_\_ (Forsigtig: Der bør stå én ved siden af patienten)

**Neurologisk CNS: refleksundersøgelse: (halsbøjning og -strækning kan understrege anomaliteter fra myelopatiske halsforandringer)**

**Neurokognitiv:**  langsommere tanke,  svækket koncentration,  svært at huske spørgsmål,  kognitiv træthed: under udredningen,

svært ved at finde ord serial 7 fratrækning (træk 7 fra 100) \_\_\_\_\_

kognitiv interferens: (f.eks. træk 7 fra samtidigt med tandemgang) \_\_\_\_\_

**Smertes/muskler-knogler:**  hyperalgesi,  udbredt,  myofasciel eller strålende,  muskel/sene-forbindelser,  spændte muskler,

**Led:**  betændelse,  hypermobilitet,  begrænset bevægelse, positive senepunkter \_\_\_\_\_ / 18,

opfylder fibromyalgi-kriterier, muskeltonus:  paretisk,  spastisk, muskelstyrke \_\_\_\_\_

**Neurosensoriske, perceptuelle og motoriske forstyrrelser:**  unormal akkomodationsreaktion i pupillerne,  suborbital hyperpigmentering

**tandemgang:**  forlæns,  baglæns,  Romberg-test,  refleksundersøgelse \_\_\_\_\_

**Immunsystem:** Øm lymfeadenopati  hals,  aksilært,  lyskeområdet (mere fremtrædende i den akutte fase),

opblussen ved anstrengelse,  hørjorde halvmåner i tonsile væv  afgrænset langs kanten af både forreste og faryngale søjler,

hvis patienten ikke har mandler, indtager de en position bag i orofarynx  splenomegali

**Mave/tarm:**  højere tarmlyde,  oppustet mave,  maveømhed: epigastrium (maven), nedre højre kvadrant (terminal ileum) og

nedre venstre kvadrant (sigmoid colon) – de fleste patienter har ømhed i 2-3/3 områder

**Hjerte/kar og luftveje:**  arytmier:  blodtryk som ovenfor,  marmorerede ekstremiteter,  ekstrem bleghed,  Raynauds fænomen,

tilbagetrukne måner på fingernegle (kronisk fase) \_\_\_\_\_

## Protokol for laboratorieprøver og andre undersøgelser:

Diagnosticer ved hjælp af kriterier. Bekræft ved hjælp af laboratorieprøver og andre undersøgelser.

En bred vifte af tests giver et mere robust grundlag for at identificere symptom mønstre og anomaliteter og tilrettelægge behandlingen.

**Rutinemæssig laboratorieundersøgelse:**  CBC,  ESR,  CA,  P,  RBC Mg,  vitamin D3,  B12 og folat,  ferritin,  zinc,  FBS,  PC,  Hb A1C,  serumelektrolytter,  TSH,  protein elektroforese skærm,  CRP,  creatinin,  ECG (U+ T takker),  CPK og leverfunktion,  rheumatoid faktor,  antinukleare antistoffer,  urinalyse,  essentielle fedtsyrer,  CoEnzyme Q10,  immunoglobuliner,  cortisol-niveauer,  tTG,  serotonin

**Ekstra laboratorieundersøgelse:** (efter symptomerne, historien, den kliniske udredning, laboratorieresultat, risikofaktorer  24 timer urin-fri cortisol,  DHEA sulfat,  ACTH,  røntgen af thorax,  hormoner inkl. fri testosteron  panoramisk røntgen af tandrødder,  aminosyreprofil,  ultralyd af maven,  laktose/fruktose pustetest,  glutenintolerans

**Yderligere tests specifikt for ME,** efter behov. Nogle tests er på forskningsstadiet, men kan identificere funktionsforstyrrelser og bidrage til at styre behandlingen. Virale tests bør tolkes af læger som er specialister på området.

Patogen	Tests	Patogen	Tests
<input type="checkbox"/> Enterovirus	RT-PCR, serologi, mavebiopsi	<input type="checkbox"/> mycoplasma	DNA-PCR, serologi
<input type="checkbox"/> EBV, <input type="checkbox"/> CMV, <input type="checkbox"/> HHV-6	DNA-PCR, serologi, antigenemi	<input type="checkbox"/> Borrelia burgdorferi	DNA-PCR, serologi, Western Blot
<input type="checkbox"/> Chlamydia pneumonia	DNA PCR, serologi	<input type="checkbox"/> Parvovirus B19	DNA-PCR, IgG, IgM,

**Immunsystemprofiler:**  \*↓ NK cellefunktion og  cytotoxicitet,  B og T-cellefunktion:  IgG,  IgG underklasser 1-4,  IgA  IgM (skift fra T1 til T2),  cytokin/kemokin profilpanel (94% nøjagtighed): IL-8, IL-13, MIP-1, MCP-1, IL4,  flow-cytometri for  lymfocytaktivitet,  37 kDa 2-5A RNase L immunvurdering- defekt/forhold og bioaktivitet  fødevarerensitivitetspanel,  kemisk hypersensitivitet,  afføringsprøve (Whole Crop Barley test for at tjekke mælkesyre-/bakteriebalancen) æg og parasitter,  autoimmunprofil

**Tarm-dysbiose:**  Serum IgA og IgM for aerobe tarmbakterier,  leukocyt-elastaseaktivitet i PBMC'er,  IgG test for fødevarerintolerance,  toxoplasmose

**Neurologiske og statiske tests:**  \*SPECT scan med kontrast –  cortical/cerebellar region cerebral blodgennemstrømning (rCBF) i den frontale, parietale, temporal og occipitale region og hjernestammeregionen – mere hjerneinvolvering angiver forøget sygdomsintensitet,  MR af hjernen - (øgede T2-vægtede billeder i kanaler med meget hvid substans og tab af GM-volumen) og udeluk MS,  MR af ryggraden (dynamiske diskus-udbulinger/brokdannelse, stenose),  søvnstudie ( trin 4 søvn, søvnmønster og udeluk søvn-dysfunktion der kan behandles – øvre luftveje modstandssyndrom, søvnapnø, osv.)

**PENE:** En omfattende 8-12 min. kredsløbsøvelse to dage i træk med stresstest (måling af hjerte, lunge og stofskiftefunktion) – kun ME-patienter har betydeligt ringere resultater på andendagen og anormal restitution efter anstrengelse.

**\* Motionstolerancetest med udåndet gas exchange – (2 dage i træk) – mål reaktion fra hjerte/kar, lunge og stofskifte i hvile og under øvelse:**  højeste iltforbrug VO<sub>2</sub> eller VO<sub>2</sub> ved anaerob tærskel (AT) - fald på 8% eller mere ved test 2 angiver fejl i stofskiftet,  blodanalyse efter motion – stigning i sensoriske, adreneriske og immunsystem-relaterede gener – stigning i metabolit-receptor er unikt for ME

**Energistofskifte/ion-transport:**  ATP profil – identificerer energimangel på grund af svigtende intracellulært energistofskifte  yderligere ATP-relaterede parameter, superoxid-dismutase og celle-fri DNA

**Luftveje:**  lungefunktionstest

**Hjerte/kar:**  Vippebordstest for at bekræfte OI (70 -80% vipning, mål puls kontinuerligt, blodtryk periodisk – 30 min. eller nærsynkope),  Minutvolumen falder – venstre ventikel fejlfunktion i hjertet,  24-timers overvågning ved mistanke om arytmie, NMH/POTS, myocardiitis (Bemærk: Gentagne oscillerende T-wave inversioner og/eller udfladning af T-wave, som er typisk for ME, kan indordnes under ikke-specifikke T-wave ændringer.)

**Differentiel diagnose:** Når der er individuel indikation for det, udeluk da andre sygdomme, som muligvis kunne simulere den udbredte, komplekse symptom-patofysiologi, der definerer ME.

**F.eks.: Infektionssygdomme:** TB, AIDS, Lyme, kronisk hepatitis, endokrinkirtelinfektioner. **Neurologisk:** MS, myasthenia gravis, B12-mangel.

**Auto-immune lidelser:** polymyositis og polymyalgia rheumatica, rheumatoid arthritis. **Endokrin:** Addison's, hypo og hyper thyroidisme, Cushing's Syndrom, cancer. **Anæmier:** jernmangel, B12 [megaloblastær], diabetes mellitus, forgiftninger

**Tilstande der bør udelukkes:** Primære psykiatriske lidelser, somatoform-lidelse, misbrugsproblemer og pædiatrisk 'primær' skolefobi.

**Komorbiditeter:** Myofasciel Smerte Syndrom, TMJ, interstitial cystitis, Raynauds fænomen, fremfalden mitralklap, Irritabel blære syndrom, Hashimoto's thyroiditis, Sicca Syndrom, sekundær depression, allergier, MCS, osv. FMS er en overlappende tilstand IBS og migræne kan opstå før ME og senere sameksistere med ME.

## ME Internationale Konsensus Kriterier

- \_\_\_\_\_ **Obligatorisk Post-exertional neuroimmune exhaustion (PENE) (neuro-immun udmattelse efter anstrengelse)**
1. Markant, hurtig fysisk eller kognitiv træthed som reaktion på anstrengelse
  2. Symptomer forværres efter fysisk anstrengelse
  3. Udmattelse efter anstrengelse: omgående eller forsinket
  4. Restitutionstiden er forlænget
  5. Lav tærskel for fysisk og psykisk træthed (manglende udholdenhed) medfører en betydelig reduktion i aktivitetsniveauet sammenlignet med før sygdommens indtræden.
- \_\_\_\_\_ **3 Neurologiske dysfunktioner 1 eller flere symptomer fra mindst 3 symptomkategorier**
- \_\_\_ 1. Neurokognitive dysfunktioner
  - \_\_\_ 2. Smerte
  - \_\_\_ 3. Søvnforstyrrelse
  - \_\_\_ 4. Neurosensoriske, perceptuelle og motoriske forstyrrelser
- \_\_\_\_\_ **3 Dysfunktioner i immunsystem, mave/tarm og urinveje: 1 eller flere symptomer fra mindst 3 kategorier**
- \_\_\_ 1. Influenza-lignende symptomer: tilbagevendende, kroniske, forværres efter anstrengelse
  - \_\_\_ 2. Modtagelig over for virusinfektioner – forlænget restitutionstid
  - \_\_\_ 3. Forstyrrelser i mave/tarm-kanalen
  - \_\_\_ 4. Forstyrrelser i urinvejene
  - \_\_\_ 5. Sensitivitet
- \_\_\_\_\_ **1 Dysfunktioner af energiproduktion/transport: Mindst ét symptom**
- \_\_\_ 1. Hjerte/kar
  - \_\_\_ 2. Åndedræt
  - \_\_\_ 3. Tab af termostatisk stabilitet
  - \_\_\_ 4. Intolerance over for temperaturyderpunkter

**Diagnose** \_\_\_\_\_ ME, \_\_\_\_\_ Atypisk ME: opfylder kriterierne for PENE, men har en grænse på to mindre end krævet af de resterende, kritiske symptomer. \_\_\_\_\_ andet \_\_\_\_\_

- Debut**  pludselig,  gradvis,  infektion \_\_\_\_\_,  andet \_\_\_\_\_
- Alvorlighed**  *mild*: opfylder kriterier, betydeligt reduceret aktivitetsniveau,  *moderat*: ~ 50% reduktion af aktivitetsniveau,  *svær*: bundet til hjemmet,  *meget svær*: sengebunden, brug for hjælp til personlig pleje
- Undergrupper** **Fremtrædende symptomklynger:**  neurologisk,  immunsystem,  stofskifte/hjerte-åndedræt,  eklektisk (afbalanceret)

## 5. Individuel håndtering og behandling

### Mål

1. **At støtte patientens velbefindende** ved at give en præcis diagnose og respektere sygdomserfaringer samt forsikre om, at sygdommen er reel og give et realistisk håb og sørge for kontinuerlig behandling.
2. **At give patienten medindflydelse gennem et samarbejde** omkring håndteringen af ME ved at sikre, at patienten fastholder sin selvbestemmelse i forhold til det komplekse sygdomsbillede og håndteringen og tilpasningen af aktiviteter.
3. **At optimere funktionsevnen** uden at forværre symptomerne.

### Retningslinjer

1. **Patofysiologien ved ME og laboratorieresultater** skal afspejles i alle programmer, som omfatter behandling og håndtering af tilstanden. Negative reaktioner på udmattelse ledsaget af en forlænget restitutionsperiode skal respekteres og tages under hensyn. Alt sundhedspersonale skal have viden om ME.
2. **Prioriter de mest udtalte symptomer og funktionsforstyrrelser** for at fastlægge de bedste behandlingsstrategier.
3. **Start behandling straks**, ud fra kliniske parametre og laboratorieprøver.
4. **Identificer og behandl komorbide tilstande og forværende faktorer.**
5. **Den behandlende læge er ansvarlig for patientens behandling.** Koordinere henvisninger og behandling. Sengeliggende patienter kan behøve konsultation via telefon, hjemmepleje eller andre hjælpemidler.
6. **En omfattende, helhedsorienteret tilgang er afgørende.** Laboratorieprøver er enormt nyttige, men det er vigtigt at forstå forskellen mellem at behandle patienten og behandle laboratorieprøveresultater.
7. **Individuel behandlingsplan: Inddrag patienten i at fastsætte realistiske mål og udvikle et individuelt program, der prioriterer patientens helbredsmæssige problemstillinger.** Planen bør være fleksibel, afspejle patofysiologien og have fokus på bedring. Overvej alle aspekter af patientens liv. Begynd på et niveau som vil sikre, at patienten får succes, hjælp med at genkende kroppens tidlige advarselstegn, spare på energien og planlægge alternative strategier for dage med lavt energiniveau. Samspil omkring behandlingen udgør en integreret del af patientens egen håndtering af problemerne.

### Medicineringsprincipper samt forbehold

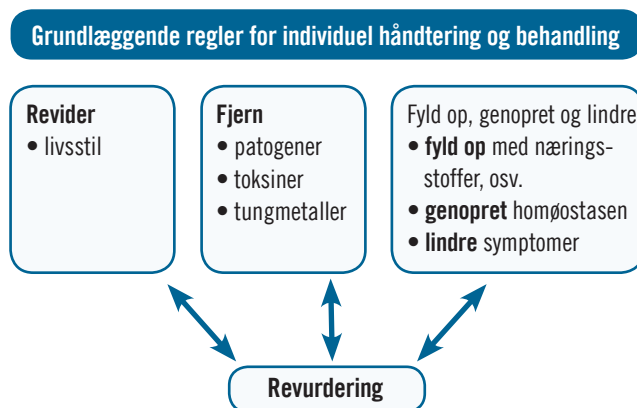
1. **Identificer patologiske komponenter ved symptomer og målret behandlingen mod årsagen.**
2. **De fleste patienter er ekstremt sensitive over for medicin.** Start med lav dosis – Gå langsomt frem! Doseringsniveauer angives ikke, da det anbefales at reducere dosis i det mindste i starten. Start med  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  af anbefalede dosis. Der kan være behov for at justere eller ændre medicin dosis med mellemrum for at undgå, at der opbygges tolerance over for en bestemt medicin. Undgå at bruge tricicliske antidepressiver (TCAs), Pregabalin, og Quetiapine til overvægtige patienter.
3. **Patienterne skal forstå grunden til**, at de tager en given medicin. Advar om bivirkninger!
4. **Ingen medicin har overordnet effekt.** Tilføj eller foretag ændring af én medicin ad gangen for at fastslå virkninger og bivirkninger. Afvej fordele overfor eventuelle bivirkninger.
5. **Hold medicineringen så enkel, sikker, effektiv og billig som mulig.**

### Revuder livsstilen

#### *Patientens selvhjælpsstrategier (SHS)*

Selvhjælpsstrategier hjælper patienten med at spare energi, minimere opblussen af symptomer og maksimere funktionsevnen. Patienten kan bruge selvhjælpsstrategier til at støtte og optimere kroppens evne til at hele sig selv. Den sundhedsfaglige person og patienten bør arbejde sammen som et team. Det er vigtigt, at patienten lærer, hvordan problemer kan løses og være selvhjælpen i det daglige, hvis vedkommende er i stand til det. Selvhjælpsstrategier styrker patienterne.





### Uddannelse og personlig udvikling

1. **Mød patientens partner/familie** hurtigst muligt efter diagnosen for at drøfte ME, hvad man kan forvente. Støt op om patientens forsøg på at udvikle selvhjælpsstrategier, og skab et realistisk håb. Udlever skriftligt informationsmateriale.
2. **Kommentar:** Det er nyttigt, hvis patienten medbringer en bisidder til konsultationer, der kan tage noter, som kan gennemgås senere.
3. **Patienten skal opmuntres** til at stole på sine egne følelser og erfaringer.
4. **Anerkend og undgå stressfaktorer og andre faktorer, der medfører forværring.** Foretag ændringer i det omgivende miljø og i energiforvaltningen.

### Maksimering af søvn

Søvnforstyrrelser kommer typisk til udtryk i form af forlænget søvn, undertiden ekstremt i den akutte fase. Dette udvikler sig ofte i den kroniske fase til et omvendt søvnmønster. Patienten bør:

1. **Reducere forbrug af stimulerende stoffer** som kaffe, alkohol og slimhindedæmpende præparater. Sørg for rolige omgivelser.
2. **Tilpasse dagens aktivitetsniveau** og sørg for hvileperioder. Overanstrengelse kan øge vanskeligheder ved indsovning.
3. **Lytte til kroppen** og hvile eller sove efter behov. Søvnforstyrrelser og manglende evne til at producere energi efter behov lægger vægt på vigtigheden af, at man aldrig tømmer energireserverne helt.
4. **Sørg, så vidt muligt, for regelmæssig sengetid.** Imidlertid er det vigtigt at sove ved behov. I den kroniske fase kan det hjælpe at tage en kort lur eller flere om dagen, for at kunne overholde en regelmæssig sengetid.
5. **Det hjælper at beskæftige sig med stille aktiviteter** eller lytte til afslappende musik før sengetid. De, der er alvorligt syge eller i den akutte fase, kan sove meget af tiden, men søvnen virker ikke restituerende.
6. **Tag et varmt karbad** før sengetid og hold kroppen varm om natten.
7. **Sørg for at soveværelset er mørkt og stille:** brug mørklægningsgardiner, vend ures forside væk fra sengen, brug øjenmaske og/eller ørepropper efter behov.
8. **Støtte i liggestilling:** sørg for at madras og pude giver god støtte i sengen.
9. **Lad soveværelset være et 'bekymringsfrit område'** kun beregnet til søvn og sex.
10. **Hvis søvn udbliver,** så stå op og gå ind i et andet rum og foretag beroligende meditation eller afslappende aktiviteter.

### Ernæring, kost og væskebalance

Biokemien og de ernæringsmæssige behov varierer fra patient til patient. Standarder for vitamindoser er baseret på de anslåede mængder, der skal til for at forebygge klare mangelsymptomer. Vitaminer, mineraler, fordøjelsesenzymer samt madintoleranceprofiler vil bidrage til at sikre, at patienten får det ernæringsmæssige indtag, som er nødvendigt for bedring.

1. **Sørg for god væskebalance:** ca. 30 ml vand pr. kg kropsvægt dagligt.
2. **Spis en afbalanceret og regelmæssig kost med højt næringsindhold.** Det er mindre belastende for

fordøjelsessystemet at spise 3 små måltider og 2-3 snacks dagligt, end tre store måltider og hjælper med at stabilisere blodsukkerniveauet og undgå for lavt blodsukker. De fleste friske grøntsager, frugter og urter har et højt indhold af antioxidanter og næringsstoffer.

3. **Ingen diæt passer til alle.** Generelt klarer patienten sig bedst på en diæt bestående af fedtfattig protein, grøntsager og frugt. Spis små portioner protein til hvert måltid. Spis varieret og med højt næringsindhold.
4. **Følsomhed/intolerance** over for gluten, mælkeprodukter samt æg er almindelig. Foretag udelukkelsesforsøg for at afdække mulig intolerance.
5. **Reducer mængden af raffinerede fødevarer:** f.eks. hvidt sukker og mel. Reducer mængden af poleret ris for at undgå B1-vitaminmangel.
6. **Undgå bearbejdede fødevarer:** glutamat-tilsætningsstoffer og kunstige sødemidler. Begræns mængden af sukker og alkohol.
7. **Spis så økologisk som muligt.** Prioriteter: grønne grøntsager, bær, æbler, frugt med blød skal. Opblødning af ikke-økologiske madvarer sker med 1 spiseske citronsaft tilsat havsalt i 20 minutter. Dette hjælper med at begrænse toksiner.
  - a. Tag en multienzym-tablet til måltidet hvis nødvendigt, eller hvis IBS (irritabel tarm syndrom) er til stede.
  - b. Tag kosttilskud hvis nødvendigt. Et multi-vitamin og et multi-mineral tilskud sikrer det minimale daglige anbefalede tilskud. Overvej B-vitamin complex, D3, fiskeolie, Omega 3 essentielle fedtsyrer og Co-enzym Q10.
10. **Opfyldning med elektrolytter** kan hjælpe.

### Energibudget/-bank (EBB)

Aktivitetstilpasning helbreder ikke, men den er meget vigtig, da den gør patienten i stand til at bruge sin begrænsede energi bedst muligt. Det fungerer som et husholdningsbudget, hvor jo mere begrænset, patientens energi er, desto vigtigere er det at **prioritere og holde øje med energiforbruget**. Ideelt bør patienten arbejde på at oprette fire energi-”konti”:

EBB-konti	Beskrivelse
<b>ADL</b>	Første prioritet er at spare energien til de væsentligste aktiviteter i hverdagen.
<b>Nødsituationer</b>	Gem noget energi til uventede begivenheder, der kræver ekstra energi.
<b>Kontakt til andre</b>	Afsæt tid til kontakt med andre, via telefon, e-mail eller personligt. At tale og lytte kan være udmattende, så disse perioder bør være meget korte, med hvilepauser før og efter. Prioritering her er afgørende.
<b>Investering i sparet energi</b>	Ideelt set skal der spares lidt energi hver dag for at kunne blive stærkere og således investere i det fremtidige helbred.

**Problem:** Typisk overvurderer patienterne konsekvent, hvad de kan magte og er ikke klar over, at de har brugt for meget energi, før de er ”brændt ned”.

**Mål:** Optimer dagligt funktionsevne og udholdelse af aktiviteter uden at forværre symptomerne.

**Patologiske komponenter:** PENE: anstrengelsesudløst fysisk og psykisk energisvigt, smerter, aktivering af immunforsvar og opblussende symptomer • reduceret ilt til hjernen • svækket aerob energiomsætning • reduceret anaerob tærskelpuls, nedsat max. VO<sub>2</sub> og arbejdskapacitet • nedsat evne til at producere energi efter gentaget motion • ortostatisk intolerance • anormal hjertefunktion • forlænget restitutionperiode • manglende evne til restitution efter acidose.

*Både sub-maksimal og selvstyret fysiologisk begrænset motion kan medføre PENE.*

### EBB Selvhjælps-strategier (SHS): indlæring, funktionalitet og aktiviteter

*Patienten skal altid være den, der har kontrol med aktivitetstilpasningen og varigheden af al aktivitet.*

*Patienten opmuntres til at:*

1. **Være opmærksom på kroppens signaler og kende de små tegn på overanstrengelse:** Det er afgørende, at patienten lærer at genkende tidlige advarselstegn der viser at energigrænsen er overskredet.

- SHS: Bær pulsmåler med alarm indstillet på 5 % under den anaerobe grænse. Stop aktiviteten når alarmen ringer. Lig ned og hvil. Prøv at forstå hvilken aktivitet, aktivitetslængde eller forværende faktor, som aktiverede alarmen. Lær at forstå de små forskelle i hvordan kroppen føles – f.eks. er fødderne kolde, føler man sig uklar, osv.
  - **Andre værktøjer:** • aktivitets-logbog • kurver/grafer • udstyr, som skridttæller eller en Actigraph-monitor kan hjælpe patienten med at forstå de små tegn på overanstrengelse • Tag temperaturen før og efter aktiviteten: et fald i temperaturen angiver, at patienten har gjort for meget. En daglig aktivitetslogbog der omfatter varighed og kvalitet af søvn, funktionsniveau (skala fra 0-10), aktiviteter, tid og varighed af aktiviteter, ændringer af symptomer eller symptomgrad, ændring i temperatur, forværende faktorer, m.v.
2. **Prioriter, prioriter, prioriter!** Jo mere begrænset energien er, desto vigtigere er det, at prioritere hvad der er nødvendigt. Patienterne skal kendes deres energigrænser og den konkrete aktivitetstilpasning, der skal til for at udføre en aktivitet, så de træffer informerede beslutninger, når de beslutter hvilke aktiviteter, der er bedst for dem.
  3. **Forbliv aktiv inden for grænserne og hvil hyppigt:** Skift mellem kort aktivitet og hvileperioder betyder, at patienterne kan gøre mere på længere sigt. Hvil altid før og efter en aktivitet. Find en sjov aktivitet.
  4. **Fastsæt personlige grænser og aktivitetsgrænser.** Lær at sige "Nej" uden skyldfølelse. Spar energi til dagligdagens aktiviteter (ALD- aktiviteter) osv.
  5. **Juster kroppens stilling:** (stå, sidde, ligge ned). Brug ledbeskyttelsesudstyr hvis nødvendigt.
  6. **Optimer funktionsevnen:** Afhængig af sygdommens sværhedsgrad kan nogle – men ikke alle – patienter i den kroniske fase indarbejde nogle korte aktiviteter i hverdagen for at vedligeholde og forbedre funktionsevnen. Overvåg funktionsniveauet (1-10) i starten og fortløbende. Start langsomt – og øg langsomt niveauet. Brug en pulsmåler indstillet lidt under den anaerobe grænse som feedback fra kroppen på aktiviteterne. Åndedrætsøvelser hjælper afslapning og styrker åndedrætsmusklerne. Aktiv strækning under vejrtrækningen øger bevægelsen/fleksibiliteten. Disse øvelser kan udføres siddende eller liggende. Når og hvis muligt tilføj lille modstand (elastikbånd), og gå eller svøm korte ture. Brug god kropsmekanik og ergonomi. Overskrid ikke energigrænserne – adlyd pulsmåleren. **Bemærk:** *Aerobt stofskifte kan være nedsat. Lav ikke motion, i forurenede omgivelser.*
  7. **Find alternative strategier** for dage, med lavt energiniveau.
  8. **Brug enkle rutiner og spar energi.** F.eks. lav nok mad til 2 eller flere måltider. Sørg for faste pladser til opbevaring af ting, f.eks. nøgler.
  9. **Foretag ændringer af omgivelserne,** undgå overstimulering af sanser og brug hjælpemidler.
  10. **Undgå underskud på energikonti** ved dagens afslutning, om muligt.

### Fjern patogener, toksiner og tungmetaller

1. **Mikroorganismer:** Vedvarende infektioner forværrer symptomer og øger handicappet. Antivirale midler og antibiotika bør anvendes med forsigtighed. Identificer infektioner (s. 21-22) og henvis patienten til specialist i infektionssygdomme. Følgende korte beskrivelse er til orientering.
 

**Ikke lægemidler:**

  - præbiotika • probiotika • C vitaminer • B12 • L-glutation • antioxidanter

**Lægemidler: Antivirale præparater – lymfotropisk virus og andre vira:**

  - Valacyclovir (ved bekræftet herpes virus) • Ganciclovir • Valganciclovir (Ganciclovir prodrug)
  - Cidofovir • CMX001 • Foscarnet • Acyclovir

**Immunforsvars-booster:**

  - oxymatrin (til enterovirale infektioner) • Omega 3 essentielle fedtsyrer (EFA)

**Antibiotika:** 21 dage i træk eller skift mellem 8-10 dage med antibiotika fulgt af 3 uger med præbiotika og probiotika, indtil infektionen er under kontrol. Ældre antibiotika anbefales for at undgå at udvikle resistens over for nyere antibiotika ved akut sygdom.

**Bakterier, mykoplasma og Chlamydomphila pneumoniae:**

  - Doxycycline • Clarithromycin • Ciprofloxacin • Azithromycin.

**Tarm-dysbiose:**

  - Erytromycin eller • Claritromycin eller • Xifaxan med probiotika • VSL-3 • Mutaflor – for at restituere efter hver behandling og gendanne bakterier i tarmsystemet. Behandlingen modvirker overvækst.

**Anaerobe bakterier i mundhulen** producerer mange giftige affaldsstoffer.

*Til foto-disinfektion anvendes en kold, lavenergi diode-laser til at inaktivere mange bakterier og giftstoffer og mindske tandkødsломmer.*

**Svampebekæmpende midler:** Svampe såsom candida omdanner sukkerstoffer til aldehyder. Dette behandles med svampebekæmpende midler.

- Toksiner:** Fjern toksiner der stammer fra kemikalier (f.eks. PCP, DU, organofosfater) og fra mikroorganismer, som kan opbygges i og omkring celler. Toksinerne kan medføre et Th1/Th2 skift og hæmme iltningen af cellerne. • *drik vand uden klor* • *omega 3 essentielle fedtsyrer* • *bentonitafgiftning*.
- Tungmetaller:** Hæmmer immunsystemet. Strukturen i en af RNase L fragmenterne er næsten identisk med et protein, som hjælper med at fjerne tungmetaller og giftige kemikalier. Når dette protein blokeres, bliver cellerne meget følsomme over for kviksølv. Fjern tungmetaller • *Overvej kelering (ikke dokumenteret)*

### Tilføre næringsstoffer, genoprette homeostase og lindre symptomer

*Tilskud med probiotika, væske, næringsstoffer, vitaminer, mineraler/elektrolytter, enzymer, antioxidanter.*

*Genopret cellernes iltning, syre/base balance (pH), søvn, tarmflorabalance, hormonbalance .*

- Cellernes iltning:** Når iltningene af cellerne nedsættes, falder respirations enzymerne også, og cellerne kan ikke producere tilstrækkeligt med aerob energi, hvorved mitokondrierne beskadiges og transporten af cellulær oxygen begrænses. Utilstrækkeligt niveau af Omega 3 essentielle fedtsyrer kan begrænse iltudskiftningen gennem cellevæggene.

*Ikke farmakologiske midler:*

• Omega 3 essentielle fedtsyrer – fiskeolier, hørfrøolie • metyl sulfonylemetan (MSM)

- Væskeindtag:** *Ca. 30 ml vand pr. kg kropsvægt dagligt.*
- Syre/base balance:** For at opretholde en pH på 7,4 i blodet, bruger kroppen oplagrede alkaliske mineraler som stødpude til at neutralisere et for højt syreniveau. For høje mængder af syrestoffer og giftstoffer lagres i cellerne, så iltningen af disse falder og der opstår større modtagelighed for sygdom.<sup>151</sup> Check pH-værdien regelmæssigt.

*Ikke farmakologiske midler:*

• spis frisk frugt og grøntsager • rigeligt med med mineraler og vitaminer • fjern giftstoffer • baseholdigt vand • betain hydroklorid til måltider ved nedsat mavesyreproduktion • pH balancering • natrium bikarbonat – 1 teske natron opløst i et glas vand – en time efter måltider, 2 gange dagligt.

- Vitaminer og Mineraler:** Vitaminer er generelt medvirkende faktorer, som hjælper enzymer med at udnytte næringsstoffer. Anbefalet indtag er afhængig af den mængde, der er nødvendig for at forebygge oplagt mangeltilstand. En vitamin/mineral-profil er nyttig for at sikre, at patienten får de optimale næringsstoffer som forbedring kræver. Der er konstateret mangel på vitaminerne C, D3, B12, andre B-kompleks vitaminer, magnesium, kalium, natrium, zinc, L-tryptofan, L-carnitin, co-enzym Q10, samt essentielle fedtsyrer.<sup>152</sup>

*Vitaminer:*

• **Vitamin D3:** calcium-omsætning bidrager til sunde knogler og hjælper med at forebygge hjerte-banken • **B-kompleks:** stofskifte, RNA og DNA syntese, cellernes iltning, produktion af antistoffer og bidrager til nervernes sundhed • **Vitamin C:** antioxidant, sunde binyrer, collagen, kapillærvæv, bekæmper infektioner • **Vitamin A og E:** antioxidanter, sunde røde blodceller, proteinsyntese.

**Vitaminerne A, D og E:** er fedtopløselige og kan medføre forgiftning, hvis de indtages i for store mængder.

*Mineraler:*

• **Kalcium:** sunde knogler og tænder, regulering af hjerterytme • **magnesium:** kalcium og C-vitamin omsætning, nerve- og muskelsystemer, **kalium:** nerver, muskeltonus, hjertefunktion, enzymreaktion, • **zink:** normal vævsfunktion, protein og kulhydrat omsætning, **mangan:** aktiverer enzymer, • **natrium:** hjælper med at regulere syre/base-balancen, muskelsammentrækning. • **Spormineraler:** involveret i mange processer i kroppen.

### Neurologisk

- Søvnforstyrrelse:** Vurder søvnmængde og søvnens opfriskende kvalitet.

*Mulige patologiske symptomer/komponenter:* • reduceret søvn i stadie 3 og 4, hvor kroppen genop-

bygges • følelse af træthed og anspændthed • længe om at falde i søvn • urolig søvn • komalignende søvn • vågner tidligt • kan ikke falde i søvn igen • ikke opfriskende søvn • morgenstivhed og hjerne tåge. **Identificer og start behandling af relaterede søvn-dysfunktioner:** • syndrom med modstand i øvre luftveje • søvnapnø • syndrom med rastløse ben • periodisk bevægelse af lemmer • benkramper

**Ikke farmakologiske midler:**

• søvnhygiejne • afslapning • nakkepude • kalcium- og magnesiumsalte • melatonin

**Lægemidler:**

**indsovningsmidler:** beroligende middel/sovepiller • Zopiclone • Zolpidem • Zaleplon • Eszopiclone, **midler til vedvarende søvn:** • Trazodone • tricycliske antidepressiva (TCA) - Doxepin, Amitriptyline, (kortvarig, lav dosis - bivirkninger kan være alvorlige) • L-tryptophan, **muskelslappende middel:**

• Baclofen

## 2. Smerter

**Mulige patologiske typer/komponenter:** • ændrede sensoriske informationer og smertebearbejdning i hjernen, som opfattes som smerte • perifere neuropatier • sænket smertetærskel • fejlregulering af atriumkanaler og ion-transport • magnesiummangel • betændelsestilstande • **muskelsmerter som følge af bevægelse:** paretisk (svækket muskelmasse/tonus), spastisk - (øget muskelmasse/tonus) • strukturelle smerter: svigt af støttestrukturer, **differentierede smertediagrammer og beskrivende ord hjælper med at fastslå smertetype:** • dunkende smerte • borende • jagende • stikkende, (visuel, analog skala: anslå alvorligheden) Behandl lokal smerte, da den kan forværre den generelle smerte.

**Ikke farmakologiske midler:** Undgå ting, der forværrer smerten • pacing • lokal varme eller kulde • forsigtig udstrækning, **manipulerende kropsterapi:** • let massage • fysioterapi • kiropraktor • **myofascielle afslapningsteknikker:** • biofeedback • ultralyd • meditation • TENS (transkutan elektrisk nervestimulering) • akupunktur • magnesiumsulfat (mod muskelkramper) • hydroterapi • synaptisk elektronisk aktivering.

**Lægemidler:** lokalvirkende salver, antiinflammatoriske/degenerative/neuropatier:

• NSAIDs • ibuprofen • naproxen, **COX-2 hæmmere:** • Celecoxib, **krampemidler:** Gabapentin • Pregabalin, TCA – lav dosis i kort tid • Amitriptyline • Nortriptyline • Doxepin, **muskelslappende:** • Baclofen • Cyclobenzaprine, **migrænemidler** • Sumatriptan Succinate, **narkotika/opiater:** kun ved meget stærke smerter – kræver årsag og dokumentation

## 3. Kognition og udmattelse: som ikke afhjælpes af hvile

Mulige patologiske typer/komponenter • neuropati: sensorisk information fortolkes af hjernen som udmattelse • kognitiv udmattelse: flere dele af hjernen end normalt anvendes til bearbejdning af lydpåvirkning • hjerne-hypotension • arousal-udmattelse: dårlig søvnkvalitet og -kvantitet • metabolisk udmattelse: cellerne kan ikke omdanne energisubstrater til nyttig funktion • iltningssudmattelse: der leveres utilstrækkeligt ilt til hjerne og væv • ortostatisk intoleranse: manglende evne til at holde sig oprejst • muskeltræthed: opstår ved bevægelse • strukturel udmattelse, svigt af vægtbærende støttestrukturer • binyreinsufficiens • hypothyroidisme • fødevarerintolerance • fejltag af næring • insulinubalance • stress • medicinering • MCS

**Ikke farmakologiske midler:**

• energibudget/-bank (EBB) s. 26-27 • pacing • søvnhåndtering • enkelt, roligt miljø • forenkling af opgaver • hjælpemidler • afslapningsteknikker • hvilestillinger • nogle patienter tænker bedre, når de sidder halvt tilbagelænet • taleterapi kan hjælpe ved problemer med at finde ord, bearbejde information og hukommelse • **læse og og lære nye informationer/færdigheder – efter evne B12/Cyanocobalamin eller Methylcobalamin:** anekdotiske undersøgelser viser, at nogle patienter med normale blodværdier får øget energi, kognition, mindre svaghed og bedre humør med megadoser af B12 injektioner.

**Lægemidler:**

• CNS-stimuli mod træthed • Methylphenidate (for øget koncentration) • Modafinil • Armodafinil • Moclobemide. De fleste lægemidler virker kun kort og forbedrer nødvendigvis ikke udholdenheden. • **a. PENE** er de udtalte, opsummerede virkninger og eftervirkninger af flere interaktive funktionsforstyrrelser.

**Virkninger:** fysisk og psykisk udmattelse, svaghed, symptom-opblussen og forlænget restitutionstid.

Mulige patologiske komponenter: • neuroimmun udmattelse • mindsket cerebral ilt- og blodgennemstrømning, minutvolumen og smertetærskel • svækket aerobt stofskifte og iltlevering til musklerne

• forhøjede, sensoriske signaler til hjernen opfattes som udmattelse og smerte • immunaktivering  
**Behandling:** Pacing er den bedste forebyggelse (s. 26-27). En pulsmåler kan hjælpe med at holde hjerte-/kar-reaktionerne under den anaerobe tærskel. Søvn, smerte, udmattelse og kognitive problemer behandles.

• **b. Overbelastningsfænomener:** hypersensitive over for forskellige sensoriske input. Dette kan medføre en "nedsmeltning" – en midlertidig periode med fysisk og/eller kognitiv udmattelse, så patienten ikke kan bevæge sig.

**Mulige patologiske komponenter:** • hypersensitiv over for overbelastning af sensoriske stimuli • fra flere informationskilder • blandede input-modaliteter – lyd og syn, fysisk og kognitiv • fysisk eller psykisk udmattelse • hurtigt pacede eller forvirrende miljøer • ydertemperaturer

**Ikke farmakologiske midler:**

behandle søvn, smerte, udmattelse og kognitive problemer.

**Lægemedler:**

Sensoriske overbelastnings-sammenbrud reagerer undertiden på forsigtige, lave doser af **benzodiazepiner:** • Lorazepam • Alprazolam.

### Immunsystem og mave/tarm-system

**Tarm-dysbiose:** Leaky-gut syndrom, kvalme, fordøjelsesbesvær, reflux, oppustethed, opkastning, mavesmerter

**Mulige patologiske komponenter:** • bakteriel ubalance – forhøjede niveauer af D-mælkesyre-producerende bakterier i mave/tarm-kanal • kronisk enteroviral maveinfektion • langsom tømning af tarmen.

**Ikke farmakologiske midler:**

• test for fødevarerintolerancer • forsøg med at udelukke fødevarer for at identificere intolerance • juster kosten (se ernæring/kost s. 25-26). Almindelige intolerancer over for fødevarer: gluten, laktose, fruktose, mælk, æg.

**Lægemedler:**

Bekræft infektion. Henvis til specialist. Se s. 27-28. Fjern patogener - #1.

### Energi-stofskifte og ion-transport

1. **Ortostatisk Intolerans (OI):** sympatisk reaktion på nedsat vene-returløb. Bekræft med vippebordstest.

Mulige patologiske komponenter: • cerebral hypoperfusion • dehydrering • reduceret minutvolumen • nedsat antal cirkulerende røde blodceller • reduceret plasmavolumen • reduceret evne i blodet i at tilføre hjernen ilt • reduceret vene-returløb • nakkeproblemer • medicinering • lav ADH • CNS-forstyrrelse.

**Ikke farmakologiske midler:**

• liggende eller halvt liggende stilling • proprioceptive nakkeforstyrrelser – undgå at strække hals eller dreje halsen hurtigt • støttestrømper • rejse sig langsomt, mens man holder fast i noget • spis små måltider • sørg for nok væske • hold benene højt • lægge sig ned ved første tegn på svimmelhed, dette afhjælper normalt symptomerne forårsaget af POTS og NMH • elektrolytter, **volumenudvidelse:**

• havsalt af god kvalitet med tilstrækkeligt vandindtag

**Lægemedler:**

**volumenudvidelse:** natriumklorid - IV normalt salt, hvis salt hjælper indledningsvis, men derefter mister effekt så overvej Fludrocortisone (overvåg samtidig kalium) • tilføj måske en betablokker for at øge ventrikelfyldning og reducere postural takykardia eller palpitationer, f.eks.: • Atenolol

• Pindolol peripheral alpha antagonist • midodrine

2. **Urinvejsproblemer:** hyppig vandladningstrang, også om natten. Udeluk infektion og henvis til urolog.

3. **Neuroendocrine:** Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Aksen: • Galangtamine • Melatonin

### Andre symptomer

1. **Ændret sindstilstand:** Patienter kan blive bekymrede eller udvikle en sekundær depression ved at skulle forholde sig til en kronisk sygdom, hvor der eksisterer begrænset viden, og hvor funktionsevnen er betydelig nedsat. Lad patienten vide, at forskningen gør fremskridt. Vurder selvmordsrisiko. Henvis dem med alvorlige depressioner til psykolog som støtte.

**Ikke farmakologiske midler:**

Støt patienterne i sorgprocessen over tabt helbred, livsstil, arbejde, indtægt, osv. • dagslys-terapi  
• massage • opløftende musik eller aktiviteter • støttegrupper

**Lægemidler:**

SNRI'er: • Venlafaxine • Duloxetine, MAOIs: • moclobemide (mindsker udmattelse) • buprolon

2. **Gynækologisk:** Kvindelige patienter har højere end normalt, forekomst af menstruationssymptomer, som kan vare op til to uger, og alvorligere symptomer under og efter overgangsalderen.<sup>153</sup>

**Lægemidler:**

før menstruation: lav dosis progesteron kan hjælpe (bruges kun i 3-6 måneders cyklus – risiko for trombo-embolisme), i og efter overgangsalderen: hormonbehandling (HRT) kan hjælpe nogle og reducere risikoen for osteoporose (brug kun kortvarigt – risiko for cancer i bryst, livmoder og æggestokke)

**Revurdering – Almindelig, løbende opfølgning**

1. **Overvåg og revurder symptomernes alvor**, vurder forløbet samt bekymringer og løs problemer.
2. **Revider prioritetslisten og juster behandlingsstrategierne** samt den valgte handlingsplan efter behov.
3. **Opfølgende kontroltests** kan begrænses til et lille antal nøgleparametre, men sammenhæng mellem testresultater og klinisk fremskridt er særdeles vigtig.
4. **Indkreds den samlede sygdomsbelastning** ved at tale med patienten for at fastslå alvoren af symptomerne samt dynamikken i spillet inden for symptomklyngerne, deres akkumulerede virkninger og den samlede påvirkning af patientens liv over længere tid. Alle aspekter af patientens liv skal tages med under overvejelse – fysik, job/uddannelse, socialt, personligt og følelsesmæssigt.
5. **Undersøg nye symptomer** ordentligt, da ME-patienter kan udvikle andre medicinske problemer. Antag ikke at alle nye symptomer er en del af ME-komplekset.
6. **Kurver/Diagrammer, osv.** Aktivitetslogbøger og diagrammer er nyttige. *Den Internationale Symptomskala* (under udvikling) kan placere en patient i en gruppe, styre behandlingsprogrammet og overvåge behandlingseffektiviteten.
7. **Koordiner behandlingen og benyt andre henvisninger:** specialister, støttegrupper med andre i samme situation, gruppekonsultationer, osv.

**Pædiatriske behandlingsvurderinger**

**Omgående behandling** kan ofte reducere konsekvenserne af ME. Overvåg løbende barnets helbred.

**Håndtering af tilstanden** er den samme som for voksne. Udvis stor forsigtighed ved udskrivning af al medicin – brug lave doser.

**Involvering af familien er afgørende.** De følger barnets helbredstilstand og er de primære omsorgspersoner.

**Ekstra støtte:** Oplys om relevante myndigheder, støttegrupper og andre ressourcer.

**Overvejelser om barnets uddannelse**

*Klinikeren skal kunne træffe vigtige beslutninger om barnets uddannelse. Overvej mulighederne sammen med forældrene, barnet og samarbejd evt. med skolen. (Barn defineres som alle i skolealderen.) \*Se brev til undervisere, side 46.*

Alment praktiserende læge og speciallæge bør samarbejde, men det er normalt den praktiserende læge, der sammen med familien, planlægger barnets uddannelse, for at sikre at løbende medicinsk behandling opretholdes. Den praktiserende læge er mere tilgængelig for familien og kan have en positiv indvirkning på barnets uddannelse og velbefindende.

**Markante kognitive forstyrrelser** knyttet til koncentration og langsom bearbejdning af information gør indlæringen meget krævende og udmattende. Taler læreren for hurtigt, kan dette skabe en barriere for indlæring. Vanskeligheder ved at bearbejde information, samt nedsat evne til at fastholde information efter at have anstrengt sig så meget, kan ofte medføre en følelse af fiasko. Dette kan skabe angst og kan medføre til depression eller fobi over for skolen.

**Minimal fysisk og psykisk anstrengelse** medfører ofte forsinket tilbagefald. Barnet har mistet ca. 50 % eller mere af sit aktivitetsniveau før sygdommen grundet patofysiologisk udmattelse, osv. The Advice Line Records (UK) angiver, at uddannelse ofte er hovedårsagen til tilbagefald.<sup>154</sup>

**Vurder om patienten er i stand til og har evnen til at have gavn af uddannelse på det givne tidspunkt.**

Desværre kan den uddannelse, som alle børn har ret til, forværre barnets medicinske tilstand. Generelt er det bedre at stoppe skolegangen, indtil barnet er stærkere og hans/hendes helbred har stabiliseret sig. Derefter kan barnet undervises i hjemmet. Børn diagnosticeret med ME kan ikke gennemføre fuldtids-skolegang.

**Skoletilpasning skal træffes individuelt**, alt efter barnets helbred, status, evner og behov for specialundervisning. Således at der skabes de bedste muligheder for, at barnet kan komme sig.

## Andre overvejelser

**Graviditet og pasning af et barn** kræver at patienter med ME udredes grundigt. Vigtige aspekter omfatter patientens helbred, at skabe et sundt miljø for fosteret, samt om patienten har tilstrækkelig energi til at passe barnet indtil voksenalderen, samt at mulighed for langsigtet hjælp med barnets pasning.

**Risici:** ME nedarves ikke, men forskningen viser, at man kan arve en genetisk modtagelighed over for ME.

**Medicinering:** Udgør medicinering en risiko for fosteret? • Kan den gradvis nedtrappes før graviditeten? • Undgå DHEA.

**Graviditet:** hyppige, små måltider med optimal næringsværdi er vigtigt • rigelig væske • jern og calcium kontrolleres • folinsyre tilrådes • jodtilskud kan være indikeret • undgå stress • behov for ekstra hvile • nogle patienter har det bedre under graviditeten p.g.a. den øgede hormonproduktion.

**Amningen:** Brystmælk er bedst, men babyer kan godt trives på mælkeerstatning. Under amning bør noget medicin undgås. Ved amning kan brystmælk udtømmes, så partneren kan give flaske, hvis patienten har brug for at hvile.

**Pasning af baby og barn:** Ansvar og glæden skal deles af begge parter. Tag imod al hjælp, der tilbydes. Graviditet og pasning af et barn er fysisk og psykisk hårdt, men også glædeligt og givende. Beslutningen om at få et barn bør træffes af patienten og dennes partner i fællesskab. Denne beslutning bør respekteres.

**Kirurgi:** Før operation skal kirurgen gøres opmærksom på vigtige faktorer omkring ME: hypersensitivitet over for lægemidler, inklusive anæstesi midler, lav cirkulerende blodmængde, OI, NMH, lave intracellulære magnesium- og kaliumniveauer, hurtig udmattelse samt forhøjede smerte- og træthedsniveauer. Sørg for at patienten er godt hydreret inden en operation. Patienten er længere om at komme sig og kan have brug for ekstra tid på hospitalet.

**Vaccinationer:** Vaccination med levende vaccine anbefales generelt ikke p.g.a. et svækket immunsystem plus risikoen for at forværre symptomer og udløse tilbagefald. Beslutninger om vaccinationer skal tages af den behandlende læge og patienten. Hvis vaccination besluttet, anbefales det at indsprøjtninger gives af den behandlende læge. Nogle klinikere har fundet det nyttigt at opdele dosis i to til fire mini-doser, hvor hver af disse så gives med en hel måneds mellemrum for at sikre, at der ikke optræder forsinkede reaktioner.

**Blod- og vævsdonationer:** Røde Kors og de fleste lande kræver, at donorer skal være raske. Derfor bør ME-patienter ikke donere hverken blod eller væv (organer). Desuden viser genetiske blodprøver og andre tests, at nogle patienter har infektionsstoffer i blodet. Dette kan være et alvorligt helbredsmæssigt problem.

**Medicinsk dokumentation:** Læger skal ofte fremlægge medicinsk dokumentation for alvoren af symptomer og funktionsevnen. Kravene varierer fra land til land og fra forsikring til forsikring. Kontroller hvilken dokumentation der kræves i det enkelte tilfælde. Generelt skal følgende punkter dokumenteres: *Anamnesen* bør omfatte en udredning af en kliniker med kendskab til IKK-kriterierne, anormale



laboratoriefund, objektive fysiologiske fund, symptomgraden, sygdommens varighed, reaktion på behandling, funktionalitet og samlet sygdomsbelastning.

**Biomarkører og tests:** Arbejdsbelastningstest inkl. re-testning den påfølgende dag og brug af af elektrokardiogram (ECG) kan bekræfte mange symptomer: PENE, nedsat cerebral iltniveau, forlænget restitutionstid, manglede evne til at restituere efter acidose. Der forligger et betydeligt fald i maximalt oxygenforbrug  $VO_2$  eller  $VO_2$  ved anaerobisk tærskel (AT) – fald på 8% eller mere ved testforsøg nr. 2 (retestning) angiver dysfunktion i stofskiftet. Hjernescanning bekræfter kognitive svækkelser. Henvis til patofysiologi og laboratorietest for at identificere objektive markører.

**Skalaer, patientdagbøger og spørgeskemaer** udfyldes ved første besøg og derefter opfølgende. Kan have stor nytte.

**Funktionsnedsættelse:** Overvej fysiske, kognitive og emotionelle funktionsnedsættelser, virkningerne af uforudsigelighed. Dynamikken i symptomernes udsving, manglende udholdenhed, neurokognitive forstyrrelser, kronisk sygdom og de akkumulerede virkninger af kognitiv og fysisk udmattelse. Beskriv hvordan funktionsnedsættelsen påvirker evnen til at udføre almindelige daglige aktiviteter (ADL), vigtige ADL (f.eks. husarbejde), genoptræningsprogrammer og arbejdsaktiviteter.

**Prognosen** er et klinisk skøn. Det er ikke muligt at give en sikker prognose for den enkelte patient.

Generelt kan det siges, at jo alvorligere symptomerne er ved sygdomsstart, des ringere er prognosen.

**Kom med en lægefaglig udtalelse** om hvorvidt patienten er klar til at vende tilbage til arbejdslivet eller ej.

## Spændende forskning

En mere helhedsorienteret tilgang samt udvikling af ny forskningsteknologi øger forståelsen af de kliniske korrelater. Det forventes, at forskning, baseret på patienter udvalgt ud fra IKK, vil belyse og bekræfte biopatologiske mekanismer og biomarkører, som er specifikke for ME. Medlemmerne af det Internationale Konsensus Panel ønsker at sige tak til de over 50.000 patienter, de har diagnosticeret og/eller behandlet, idet disse har givet dem meget af den viden, denne primer er baseret på. Forfatterne håber at klinikerne vil finde denne primer nyttig, brugervenlig som ressource og at den vil bidrage til større indsigt og konsistens i forbindelse med diagnosticeringen og effektiv behandling af ME i alle lande.

## 6. Referencer

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.
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*. QJ Med 1997; 90: 223-233.
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. [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, Evengård 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 og 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 Maes 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 og 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. [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, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. *Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome*. Clin Infect Dis 2003; 36: e100-6. [PMID: 12715326]
32. Chia JK, Chia LY. *Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome*. Clin Infect Dis 1999; 29:452-3. [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, og 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. [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*. Amer 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 mitochondriell 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. [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.
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. Demitrac 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. [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, Truijien S, Nijs J. *Reduced Pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study*. J Rehabil Med 2010; 42: 884-90. [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.
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 og 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 CFS 1995; 1: 55-79.
82. Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT finding in children with chronic fatigue syndrome. J CFS 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. [Epub ahead of print] [PMID: 22571715]

100. Landay AL, Jessop C, et al. *Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation*. Lancet 1991; 338: 707-12.
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. [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 CFS 2000; 7: 65-76.
104. Klimas NG, Koneru AO. *Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuro-endocrine 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 herpes-virus-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, Demette E, Lebleu B. *A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome*. Am J Med 2000; 108: 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 (IOogNS) 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 Sensitivities, 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 1010; 103: 589-95. [PMID: 20534655]
122. Pieczenik SR, Neustadt J. *Mitochondriell dysfunction and molecular pathways of disease*. Exp Mol Pathol 2007; 83: 84-92. [PMID: 17239370]
123. Behan WM, More IA, Behan PO. *Mitochondriell abnormalities in the postviral fatigue syndrome*. Acta Neuropathol 1991; 83: 61-5. [1792865]
124. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. *Chronic fatigue syndrome and mitochondriell dysfunction*. Int J Clin Exp Med 2009; 2: 1-16. [19436827]
125. Kurup RK, Kurup PA. *Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis*. Int J Neurosci 2003;133:683-701.
126. Booth NE, Myhill S, McLaren-Howard J. *Mitochondriell 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 medicated 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 og A.N Singh (Eds.) Intern Perspect Child Adolesc Men Health. Elsevier Science Ltd: Oxford. 2002; 2: 395-421.
142. Wyller VB, Godang K, Mørkrid L, Saul JP, Thaulow E, Walløe 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, Helgeson J, Torres-Harding SR, Carrico AW Taylor RR. *Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability*. Eval Health Prof 2003; 26: 3-22. [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, Helgeson J. *Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome*. J Chronic Fatigue Syndr 2004; 12: 37-52.
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>

## 7. Bilag

### BILAG 1:

#### MYALGISK ENCEPHALOMYELITIS: INTERNATIONALE KONSENSUS KRITERIER (IKK) børn og voksne. Klinik og forskning • kort version

A.	<b>Obligatorisk</b>	Neuro-immun udmattelse efter fysisk anstrengelse
B.	<b>3</b>	Neurologisk : 1 symptom fra 3 symptomkategorier
C.	<b>3</b>	Immunsystem/mave-tarm/urinveje : 1 symptom fra 3 symptomkategorier
D.	<b>1</b>	Energiomsætning/ion-transport : 1 symptom

#### \_\_\_ A. Neuro-immun udmattelse efter fysisk anstrengelse (*PENE*) Obligatorisk.

##### Karakteristika er:

1. Markant, hurtig, fysisk og/eller kognitiv udmattelse som reaktion på fysisk eller mental anstrengelse; kan være minimal, så som daglige aktiviteter eller enkle tankeopgaver. Kan være invaliderende og medføre tilbagefald.
2. Forværring af symptomer efter fysisk anstrengelse: Udmattelse efter fysisk anstrengelse kan opstå umiddelbart efter aktiviteten eller være forsinket i timer eller dage.
3. Forlænget restitutionstid, normalt 24 timer eller længere. Tilbagefald kan vare dage, uger eller længere.
4. Lav tærskel for fysisk og psykisk træthed (manglende udholdenhed) medfører en væsentlig (ca. 50 %) reduktion i aktivitetsniveau, sammenlignet med aktivitetsniveau før sygdomsdebut.

#### \_\_\_ B. Neurologiske dysfunktioner: Mindst et symptom fra tre af de følgende fire symptomkategorier

##### 1. Neurokognitive dysfunktioner

- Vanskeligt ved at bearbejde information: *langsom tankegang; nedsat koncentration; langsom tale*
- Tab af korttidshukommelse; *dårlig arbejdshukommelse; svært ved at huske hvad man vil sige, osv.*

##### 2. Smerter

- Hovedpine: *kronisk, generel hovedpine forbundet med spændinger i halsmuskler; migræne*
- Betydelige muskelsmerter, muskel/sene-forbindelser, led, mave eller bryst: *hyperalgesi*

##### 3. Søvnforstyrrelser

- Forstyrret søvnmønster: *hypersomni, forskudt søvnrytme, vågner hyppigt, livagtige drømme*
- Søvnlen frisker ikke: *vågner ikke udhvilet uanset søvnlængde, søvnløst om dagen*

##### 4. Neurosensoriske, perceptuelle og motoriske forstyrrelser

- Neurosensorisk hypersensitivitet, *manglende evne til at fokusere syn; nedsat dybdeopfattelse*
- Motorisk: *muskelsvaghed, dårlig koordinering, føler sig ustabil på fødderne, ataksi*

#### \_\_\_ C. Dysfunktion af immunsystem, mave-tarm og urinveje

##### Mindst et symptom af tre af følgende fem symptomkategorier

- \_\_\_ 1. Influenzasymptomer, gentagne eller kroniske; aktiveres el. forværres typisk ved anstrengelse.
- \_\_\_ 2. Modtagelighed for virusinfektioner med påfølgende og forlænget restitutionstid
- \_\_\_ 3. Symptomer fra mave-tarmkanal:  *kvalme, oppustethed, irriteret tarm syndrom*
- \_\_\_ 4. Urinveje: *øget vandladningstrang eller hyppighed; natlige toiletbesøg*
- \_\_\_ 5. Intolerans over for fødevarer, medicin, lugte eller kemikalier og alkohol

**\_\_\_ D. Forstyrrelser af energiproduktion/ion-transport: Mindst et symptom**

- \_\_\_ 1. Hjerte/kar: *ortostatisk intolerance; palpitationer med eller uden hjerterytmie; svimmelhed*
- \_\_\_ 2. Åndedræt: *luftmangel, besværet vejrtrækning, eller udmattelse af brystvæggens muskler*
- \_\_\_ 3. Tab af termostatisk stabilitet: *markerede udsving i løbet af døgnet, svede-ture, kolde lemmer*
- \_\_\_ 4. Intolerance over for varme og kulde

**Klassifikation:**

- \_\_\_ **Myalgisk Encephalomyelitis**
- \_\_\_ **Atypisk Myalgisk Encephalomyelitis:** opfylder kriterier for PENE, men har to eller færre af de krævede, øvrige, kritiske symptomer. Smerte eller søvnforstyrrelse kan mangle i sjældne tilfælde.

**Differentiel diagnose:** Ved individuelt behov udelukkes andre sygdomme, som kunne simulere den brede, komplekse symptom-patofysiologi, der definerer ME. F.eks.:

**Infektionslidelser:** TB, AIDS, Lyme, kronisk hepatitis, infektion i endokrine kirtler;

**Neurologisk:** MS, myasthenia gravis, B12-mangel;

**Autoimmune lidelser:** polymyositis og polymyalgia rheumatica, reumatoid arthritis;

**Endokrine lidelser:** Addison's, hypo og hyper thyroidisme, Cushing's Syndrom; Cancer;

**anæmier:** jernmangel, B12/megaloblastik; Diabetes mellitus; forgiftninger.

**Eksklusionstilstande:** Primær psykiatrisk lidelse, somatoform lidelse, misbrugslidelser og pædiatrisk 'primær' skole-fobi.

**Komorbide tilstande:** Myofascial smerte syndrom, TMJ, interstitial cystitis, Raynaud's fænomen, fremfalden mitralklap, irriteret tarm syndrom, Hashimoto's thyroiditis, Sicca Syndrom, sekundær depression, allergier, MCS, osv. Fibromyalgi anses for at være et overlapningssyndrom. IBS og migræne kan gå forud for ME og derefter blive forbundet med det.

**BILAG 2:****SØVN- OG SMERTEPROFIL**

Navn:		Dato:										Til:				
Dato	Energi % morgen	Smerte 0-10	Puls	BP	Aktiviteter/faktorer	Energi Dag	Smerte Dag	Krops temp.	Min. for at falde i søvn	Timer sovet	Vågen antal min.	Dybde 1-5	Forfrisket 0-10			
Søndag																
Mandag																
Tirsdag																
Onsdag																
Torsdag																
Fredag																
Lørdag																
Søndag																
Mandag																
Tirsdag																
Onsdag																
Torsdag																
Fredag																
Lørdag																

**VISUEL ANALOG SMERTESKALA (SMERTEVAS): ANGIV MÆNGDEN AF SMERTE, DU HAR HAVT DE SIDSTE 48 TIMER, SÆT EN / GENNEM LINJEN NEDENUNDER.**



**BILAG 3:****Brev til lærere og institutioner om børn og unge med Myalgisk Encephalomyelitis (ME)**

Lærere kan blive forvirrede af de mange symptomer og graden af invaliditet hos elever med ME. En undersøgelse af skolefravær hos elever på 1.098 skoler viste, at 51% af de fraværende elever havde ME [Dowsett E, Colby J. JCFS 1997]. Et langtidsstudie viste gennemsnitlige tab af skolegang på 1,8 år pr. elev med ME [Speight N, børnelæge]. Forhåbentlig vil dette brev øge forståelsen for ME og hvilke konsekvenser det har for skolegangen. Lærere og pædagoger har mulighed for at støtte disse unge, tage højde for deres behov i undervisningen, og gøre en positiv forskel i deres vanskelige liv.

ME påvirker alle aldersgrupper, inklusiv småbørn, alle etniske grupper/racer, og alle socioøkonomiske lag. Der findes idag ingen helbredende behandling. Prognosen for den enkelte kan ikke gives med sikkerhed.

**Myalgisk Encephalomyelitis (ME)** er en alvorlig, kompleks, neurologisk sygdom, som påvirker alle kropssystemer. Den indledende infektion kan beskadige hjernen og medføre alvorlige forstyrrelser af nerverne og immunsystemet, svække cellernes energiproduktion og hjerte/blodcirkulation. ME er mere invaliderende end de fleste sygdomme. Symptomernes alvor og hierarkiet af symptomer hos børn og unge kan svinge hurtigt og synes uforudsigelige.

**Primære kendetegn:** Kroppen kan ikke producere tilstrækkelig energi ved behov, som en ovn, der er tændt, men der ikke kan skrues op for, for at opfylde behovet for mere varme.

- **Neuroimmun-udmattelse:** Fysisk eller psykisk anstrengelse, som kan være minimal, så som dagligdags aktiviteter, forårsager hurtig udmattelse og forværring af symptomer.
- **Udmattelse efter anstrengelse samt opblussen af andre symptomer** kan komme umiddelbart eller være forsinket med timer eller dage.
- **Restitutionsperioden er lang**, idet den varer fra 24 timer til flere dage. Tilbagefald kan vare dage, uger eller længere.
- **Manglen på fysisk og mental udholdenhed** medfører stor reduktion i energi- og aktivitetsniveauet i forhold til før sygdommen.

**My** = muskel  
**algic** = smerte  
**Encephalo** = hjerne  
**mye** = rygmarv  
**itis** = betændelse

**ME:** WHO ICD G93.3 neurologisk sygdom

De kan ikke producere nødvendig energi.  
 Små aktiviteter udmatter.

**Kognitiv besvær og forstyrrelse i centralnervesystemet:**

Børn kan have

- **Vanskeligt ved at bearbejde information:** langsom tanke og tale, dårlig koncentration, forvirring, desorientering, svært ved at træffe beslutninger, svært ved at absorbere information, ordblindhed som kun ses ved træthed, svært ved at sætte ord og tal i rækkefølge, kan ikke multi-taske
- **Tab af korttidshukommelse:** svært ved at huske hvad man ville sige, hvad man sagde, genkalde ord, huske information, dårlig arbejdshukommelse
- **Hovedpine:** alvorlig og kronisk invaliderende hovedpine; migræne kan ledsages af hurtige temperaturfald, rysteture, alvorlig udmattelse, opkastning.
- **Smerter:** muskler, led, bryst, mave, osv. Smerten kan være spredt og svinge hurtigt i intensitet og vandre i kroppen.

Budskaber mellem hjernen og de andre kropssystemer fejlsendes og fejlfølkes.

- **Søvnforstyrrelser:** I den akutte fase sover patienten typisk meget, undertiden ekstremt, og kan ikke holde sig vågen. Dag bliver til nat og omvendt – søvnløshed og sover meget af dagen. Når patienten "brænder sammen" (udmattelse og kan ikke røre sig), kan de igen ikke holde sig vågne. Uanset søvnlængde, vågner de meget trætte, fysisk og psykisk.
- **Motoriske svækkelser:** muskelsvaghed, jag, muskelsitren, stikkende smerte, dårlig balance, dårlig koordinering og finmotorik, kluntethed, hypermobile led.
- **Sensoriske/perceptive forstyrrelser:** kan ikke fokusere synet, hypersensitive over for lys, lyd, vibration, berøring, lugt (inkl. parfume og maling), smag, visse fødevarer, kemikalier, medicin og alkohol; nedsat dybdesyn

### Andre fremtrædende symptomer

- **Immunsystem:** influenzasymptomer som ofte vender tilbage eller aktiveres ved anstrengelse.
- **Fordøjelse:** mave/tarm-forstyrrelsen, hyppig vandladningstrang.
- **Hjerte/kar:** kan ikke tåle opretstående stilling, ørhed/svimmelhed, perioder med voldsom hjertebanken.
- **Kropstemperatur:** svinger, kolde hænder og fødder, perioder med feberfølelse uden feber, rysten. Temperatur: tåler ikke yderpunkterne i temperaturer

ME er som at have influenza hver dag. Symptomer forværres v. psykisk el. fysisk anstrengelse.

### Sekundære symptomer

- **Humør:** Når unge prøver at forholde sig til denne komplekse, dårligt forståede sygdom, kan det være meget invaliderende; de har ofte humørsvingninger og bliver angste eller deprimerede. Midlertidig hyperaktivitet efterfølges af overvældende udmattelse. De kan blive irritable eller fremstå som dovne, når de er udmattede.
- Sekundær skole-fobi kan udvikles som følge af mobning og vanskeligheder ved at følge med. Børn med ME bruger det meste af deres tid efter skole til at hvile, hvorimod den med primær skole-fobi socialiserer og deltager i aktiviteter.

### Lægen kan standse barnets skolegang, indtil barnet er stærkere og dets helbredet har stabiliseret sig.

**Uddannelsesmæssige overvejelser og anbefalinger:** Sørg for at barnet får den skolegang det er berettiget til. Patofysiologien ved ME må respekteres og afspejles i skolegangen.

Det er nyttigt for lærere at mødes med forældrene og eleven, så snart eleven har fået diagnosen ME, samt i begyndelsen af hvert skoleår. Etabler kontakt med barnets læge, hvis hensigtsmæssigt.

Skolemæssige hensyn bør tilrettelægges alt efter patientens helbredsstatus, aktivitetsniveau, behov for specialundervisning, samt for at give de bedste muligheder for bedring.

1. **Undervisningsmuligheder** kan inkludere hjemmeundervisning, privatlærer, online virtuel undervisning, korrespondancekurser, deltid på skolen, eller en kombination af flere modeller.
2. **Hvor skal undervisningen foregå:** "Hvilket miljø giver barnet de bedste muligheder for at lære og få en uddannelse?" Tidligere har der været for meget fokus på at få barnet tilbage i skolen så hurtigt som muligt. Denne strategi fungerer ikke, da det hurtige skolemiljø er for krævende, selv på deltid, og i mange tilfælde har det fået barnets skrøbelige helbred ind i en nedadgående dårlig spiral.
  - **Energi-effektiv undervisning:** Hjemmeundervisning synes at være den foretrukne model, da den bedst udnytter barnets begrænsede energi i et stille miljø uden distraktioner, og dette fremmer bedringen mere. Det er lettere at prioritere og strømline undervisningen i hjemmet. Hermed muliggøres aktivitetstilpasning og hvileperioder efter behov. Samtidig tilpasses måden informationen gives på til det enkelte barn. Dermed sikres det, at barnet forstår indlæringen på hvert trin og meget stress fjernes. Ideelt bør en lærer eller privatlærer være en del af undervisningsprogrammet. Online virtuel undervisning med brug af Skype eller lignende programmer kan være en fordel.
  - **Skolemiljø:** • normalt meget travlt • det går hurtigt • mange input-kilder • flere ting foregår ofte samtidigt • kræver socialt samspil • sensorisk overbelastning – stærkt lys, støj, lugte, osv.

Den fysiske, psykiske, sensoriske og emotionelle overbelastning kan medføre udmattelse, symptomopblussen, angst, depression og tilbagefald.

- **Deltid i skolen:** Er barnet stærkt nok? Forværrer skolen symptomerne?
- **Kombination af deltid i skolen og hjemmeundervisning** kan overvejes i milde tilfælde.
- **Social kontakt** er sekundær i forhold til barnets helbred og skolegang. At besøge en skole for at få social kontakt kan være nyttigt, når barnet er i stand til det.

### 3. Læseplanen må tilpasses, opgaver strømlines, og afleveringsopgaver skal være minimale

- **Giv prioritet** til det vigtige og fokusere på koncepter.
- **Begynd undervisningen på et niveau, der sikrer succes.** Korte, daglige intervaller er bedre en længere intervaller, som kan medføre udmattelse. Efter at have hvilet i sommerferien, overvurderer barnet typisk hvad det kan klare, når det starter i skolen.
- **Eksaminer:** Fokus på eksaminer, som er nødvendige for at komme i næste klasse. Patienter kan have brug for skriftlige eksaminer i hjemmet under overvågning af en eksamensvagt. Markante, kognitive dysfunktioner bør berettige til min. 25% længere eksamenstid for at afspejle den arbejdsmæssige kvalitet, patienten er i stand til at levere.

*Med tålmodighed, forståelse og støtte, kan lærere hjælpe disse børn til at få den uddannelse, de ønsker.*

*Med venlig hilsen*

Det Internationale Konsensus Panel for Myalgisk Encephalomyelitis (gruppen består af læger, forskere og en underviser, repræsenterende 12 lande)

#### Referencer og nyttige ressourcer

- TEACH-ME: online på både engelsk og fransk: [http://www.mefmaction.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=288&Itemid=356](http://www.mefmaction.com/index.php?option=com_content&view=article&id=288&Itemid=356)
- Tymes Trust: meget omfattende oplysninger om uddannelse af unge med ME <http://www.tymestrust.org>
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgisk Encephalomyelitis: Internationale Konsensus Kriterier. *J Intern Med* 2011;270(4):327-38.

#### Anvendelse af uddannelsesmæssigt skolepas:

Enkle forholdsregler, som er arrangeret og aftalt mellem lærer og elev, så som at tage et hvil, spise en mellemmad for at genvinde styrke, bære solbriller grundet hypersensitivitet over for lys; ikke stå i kø eller at få tilladelse til at gå på toiletet kan foretages uden diskussion eller forstyrrelse af klassen, blot ved at vise skolepasset.

<p><b>MYALGISK ENCEPHALOMYELITIS</b> International tilgang til uddannelse</p>	<p><b>SKOLEPAS</b></p>	<p>Foto</p>	<p>Elevens navn</p> <p>har tilladelse til at bruge handicapfaciliteterne og ret til assistance.</p>	<p>Lærers navn</p>	<p>Rektors navn</p> <p>Godkendt af ME Internationalt Konsensuspanel (Lægeerklæring er nødvendig)</p>
---	------------------------	-------------	---	--------------------	--



## Forfattere og deres arbejdssteder – fortsat fra indersiden af omslaget forrest

Carlo-Stella, Nicoletta, MD, PhD; *kliniker og forsker: immunologi, immunogenetik ved ME*

Azienda Ospedaliera della Provincia di Pavia, Pavia  
Privat praksis i primærsektoren med fokus på ME, Pavia, Italien

Chia John, MD; *kliniker og forsker: intern medicin – infektionssygdomme, immunopatogenese*

**Klinisk Lektor:** Harbor-UCLA Medical Center, University of California, Los Angeles, CA  
**Direktør:** EV Med Research, Lomita, California, USA

Darragh, Austin, MA, MD, FFSEM (RCPI, RCSI), FRSB, FI Biol I (Hon); *kliniker og forsker: endokrinologi*

University of Limerick, Limerick, Ireland

Gerken, Anne, MB, BS, D ObstRCOG, FRCPath; *klinisk mikrobiolog*

Pensioneret overlæge, mikrobiolog, med mange års erfaring med ME, Suffolk, United Kingdom

Jo, Daehyun, MD, PhD; *kliniker og forsker: smerte og anæstesiologi*

**Direktør:** Pain Clinic, Konyang University Hospital, Daejeon  
**Professor:** Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Konyang University, Daejeon, Korea

Lewis, Don, MD; *clinician: primær behandling med fokus på ME*

Donvale Specialist Medical Centre, Donvale, Victoria, Australia

Light, Alan R, PhD; *forsker: fysiologi, neurovidenskab, medicinsk neurobiologi og neuroanatomi, samt mekanismerne ved smerte og træthed*

**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: adfærdsmedicin – fysiologisk fejlregulering ved kronisk smerte og træthedslidelser, adfærsfaktorer ved hjerte/kar-sygdomme, sundhedsmæssige fordele ved familiestøtte, problemstillinger vedrørende minoriteters og kvinders sundhed*

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

Marshall-Gradisnik, Sonya, PhD; *forsker: immunologi – naturlige dræberceller, vasoaktiv neuropeptid funktionssviger og receptorudtryk, T-celles regulerende funktionssvigt*

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

McLaren-Howard, John, DSc, FACN; *klinisk biokemi, ernæringens biokemi, biokemiske træk ved ME, mitokondriel funktionssvigt, karsygdom og tarmdysbiose*

**Fellow:** American College of Nutrition  
**Director:** Acumen Medical Limited, Tiverton, Devon, United Kingdom

Mena, Ismael, MD; *nuklearmedicin*

**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, France

Miwa, Kunihisa, MD, PhD; *kliniker og forsker: intern medicin: kardiologi, hjerte/kar-fysiologi*

**Direktør:** Miwa Naika Clinic, Toyama, Japan

Murovska, Modra, MD, PhD; *forsker: virologi, medicinsk mikrobiologi, molekylær biologi*

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

**Lektor:** Riga Stradins University, Riga, Latvia

Stevens, Staci, MA; *motionsfysiologi*

**Direktør:** Workwell Foundation, Ripon, California, USA

#### **Erklæring om interessekonflikter**

Dr. McLaren-Howard har opgivet, at han har en egeninteresse i Acumen Medical Ltd., UK.

Alle andre medlemmer har erklæret, at de ikke har nogen konkurrerende interesser.

**Konsensus Koordinator:** Marjorie van de Sande

inderside af omslaget

## Den Internationale Konsensus Primer

(IKP) om Myalgisk Encephalomyelitis (ME) udgør en glimrende, præcis opdatering fra de førende myndigheder verden rundt. Så meget har ændret sig inden for dette område, at det er svært at følge med i al ny viden. Denne letlæste håndbog giver vejledning i omhyggelig udredning og diagnosticering af patienter med ME. Den gennemgår de seneste behandlingsmæssige anbefalinger. Jeg opfordrer alle sundhedsfaglige og lægestuderende til at læse denne IKP, så de kan blive opdaterede om denne komplekse sygdom.

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

## Internationale Konsensus Kriterier

The European Society for ME (ESME) anbefaler at:

- Forskere kun anvender ICC (IKK) og kalder sygdommen ME i alle skriftlige forskningsdokumenter.
- Offentlige myndigheder / fonde giver forskningsmidler til forskere, som anvender ICC.
- Offentlige myndigheder/institutioner officielt vedtager ICC og offentliggør dem på officielle hjemmesider.
- Læger anerkender ICC til at diagnosticere patienter og kun benytter ME G93.3 i alle patientjournaler eller alle skriftlige patientdokumenter.
- Fortalere/patientforeninger taler med én stemme ved at acceptere at kalde sygdommen ME.

*(ESME blev etableret som en tænketank for ME-forskere.)*