

Reactie op "Een controversiële consensus"

Door het Internationale Consensus Panel

Allereerst willen wij dr. Van der Meer en dr. Lloyd [1] graag bedanken voor hun zorgvuldige en grondige review van het Internationale Consensus Criteria (ICC) –document. [2] Wij staan achter zo'n open discussie, en zijn het er roerend mee eens dat alleen zo de fundamentele en klinische wetenschap betreffende ME/CVS zich op een betrouwbare manier zal ontwikkelen. Dit gezegd hebbende is er aan de hand van de inhoud van hun feedback voor ons ook aanleiding te geloven dat verschillende elementen uit hun context zijn gehaald of dat onze verwoording van die punten misschien niet zo goed was als wij hadden gehoopt. Daarom stellen wij ten zeerste deze gelegenheid om alle miscommunicaties recht te zetten op prijs.

We zijn het absoluut eens met dr. Van der Meer en dr. Lloyd dat dit een heikel onderzoeksgebied is naar een zeer complexe en amper begrepen ziekte, die ook nog eens onder behoorlijke sociale stigmatisering lijdt. Hun verklaring dat "Nogal wat middelmatig onderzoek rond CVS is gedaan" is volgens ons buitensporig hard. Op elk onderzoeksgebied vindt er door de tijd heen immers een duidelijke ontwikkeling plaats van casus-definities en laboratoriumtesten. We willen graag aangeven dat er op dit gebied de afgelopen jaren aanzienlijke vooruitgangen zijn en worden geboekt, op zijn minst deels dankzij een open uitwisseling van inzichten als deze. In lijn daarmee brachten wij ons ICC-document uit als deel van een doorgaande ontwikkeling, waarin ook klinische richtlijnen en een internationale symptoom schaal (ISS) zullen worden opgenomen. Deze ISS werd niet meegepubliceerd omdat die, zoals aangegeven, een toekomstige project betreft. Zoals in het document vermeld, is "het primaire doel van dit consensus-verslag om tot een exclusievere groep klinische criteria te komen die patiënten, lijdend aan een neuro-immune uitputting na inspanning met een pathologische lage vermoeidheidsgrens en een verergering van symptomen na inspanning onderscheidt ". Hoewel zoals aangegeven de ICC in de eerste plaats gericht is op de klinische beoordeling in zijn huidige vorm, kijken we zeker uit naar het moment dat de Internationale Symptomen Schaal volledig zal zijn uitgewerkt, zodat de onderdelen daarvan kunnen worden ingezet bij de onderscheiding van homogener onderzoeksgroepen.

Het internationale consensuspanel stelt duidelijk dat de bandbreedte van het document 'Myalgische Encefalomyelitis: Internationale Consensus Criteria (ICC)' zich beperkt tot de criteria voor ME en de toepassing ervan'. Een bespreking van therapieën zoals de door dr. Van der Meer en dr. Lloyd aangekaarte cognitieve gedragstherapie (CGT) en graduele oefentherapie (GET) lag niet binnen de bandbreedte van het ICC-document. Het kardinale symptoom van ME is een pathologische lage vermoeidheidsgrens die wordt gekenmerkt door een specifiek patroon van onvermogen om op vraag voldoende energie te genereren gekoppeld aan meetbare, objectieve, negatieve reacties op inspanning. Dit is een verfijning van de veel bredere inclusie-vermoeidheidscriteria die onder het etiket CVS vallen, waaronder ME wel maar ook niet kan vallen. Het panel had geenszins de bedoeling het bredere scala componenten dat een rol speelt bij vermoeidheidsziekten ter zijde te schuiven, maar concentreerde zich in plaats daarvan op een patiëntenpopulatie die zich het best laat omschrijven door pathofysiologische afwijkingen die zich als reactie op inspanning voordoen. Wij hopen ons juist te richten op het door dr. Van der Meer en dr. Lloyd zelf geuite punt van ongelijke groepen patiënten, door specifiekere criteria en pogingen als deze om de klinische herkenning van uitgesproken ME-patiënten te verbeteren. Men hoeft zich alleen maar af te vragen waarom in recente klinische fase II-onderzoeken naar rituximab vijf van de vijftien patiënten niet op de behandeling reageerden, om te beseffen hoe nodig specifiekere criteria zijn [3].

Naar onze mening ligt een hoofdoorzaak van aldoor verschillende en verwarrende onderzoeksresultaten in te brede inclusie-criteria voor CVS, zoals bij de Oxford- [4] en Reeves-criteria [5], omdat zo elke studie heel verschillende groepen patiënten kan beslaan. Daardoor verwateren de resultaten en vallen ze moeilijk te bevestigen. Wat leidt tot scepticisme, waardoor de voortgang wordt belemmerd. Jason et al. [6] merkten dat de empirische criteria van Reeves tekortkomingen vertoonden, want het was zonder fysieke symptomen mogelijk om te voldoen aan de CVS-criteria, waardoor slechts 10% van de onderzochten echt ME/ CVS had, en 38% van de patiënten met depressieve stoornis abusievelijk als CVS-patiënten werden aangemerkt.

Van de 0,24 % (volgens Fukuda) tot 2.54% verhoogde CVS-ramingen (volgens Reeves, USA) en 2,6% (Reeves, GB) bevestigen dat volgens de Reeves- en Oxford-criteria groepen patiënten worden geselecteerd die ongeveer tien keer zo groot en zo breed zijn als die welke volgens de Fukuda-criteria [7] worden geselecteerd. Terwijl met behulp van deze inclusiecriteria wel wat algemene informatie over vermoeidheid kan worden vastgesteld, zijn zij niet doeltreffend als men de werkingen van ME wil bestuderen. Negentig procent van de onderzoeksgroep patiënten voldoet dan immers niet aan de criteria voor ME. De Fukuda-criteria, waarin malaise na inspanning een niet verplicht criterium is, zijn gebaseerd op wat in de vroege jaren negentig bekend was, en zijn in de meeste onderzoeken gebruikt. Vergeleken met de Fukuda-criteria onderscheidden de Canadese Consensus Criteria [8], die malaise na inspanning wel verplicht stelden, ME-patiënten veel beter van hen die depressief waren, en werden patiënten met ernstiger fysieke en cognitief functionele beperkingen geselecteerd [9]. Na de publicatie van de Canadese Consensus Criteria in 2003 werd hun nut in dat opzicht door studies bevestigd. De WHO-internationale ziektenclassificatie (ICD) van 2010 brengt dit probleem van algemene vermoeidheid nog verder aan het licht. Die wordt gerubriceerd onder de WHO ICD R53 – Malaise en vermoeidheid. Myalgische encefalomyelitis is echter geassocieerd als een neurologische ziekte, ICD G93.3. De WHO stelt de eis dat een en dezelfde aandoening niet in meer dan één rubriek mag worden ingedeeld, omdat afzonderlijke categorieën en subcategorieën elkaar per definitie moeten uitsluiten. ICD G93.3-ME moet daarom worden verwijderd uit en afgescheiden van de te brede inclusiecriteria voor chronische vermoeidheid en malaise (ICD R53), die feitelijk stelt dat G93.3 een uitsluiting is van R53.

De ICC van 2011 voor ME borduren voort op de in de Canadese Consensus Criteria aangebrachte verfijning en bevatten recentere kennis en inzichten. De grondtoon van het ICC-document is met name de voortzetting van de succesvolle strategie van de Canadese Consensus Criteria om de symptomen niet geïsoleerd als een opsomming te bekijken, maar juist als samenhangende patronen, die een weerspiegeling zijn van de regulerende interacties van de onderliggende betrokken lichaamsstelsels. Als dezelfde symptomen stelselmatig opvlammen als reactie op een inspanning, ligt het meer voor de hand dat ze dezelfde oorzaak hebben. Als een patiënt bijvoorbeeld steeds weer griepachtige symptomen, een zere keel en gevoelige lymfeklieren krijgt als reactie op een inspanning, kan daaruit de conclusie worden getrokken dat de activering van het immuunsysteem deel uitmaakt van hun onderliggende pathofysiologie, die vervolgens wetenschappelijk kan worden bestudeerd.

Daar de Oxford-criteria stelen op algemene, chronische vermoeidheid en er zonder fysieke symptomen aan de criteria van Reeves kan worden voldaan, wekt het verbazing dat juist de ICC het verwijt kregen subjectieve symptomen te hanteren. Symptomen zijn per definitie subjectief, maar de clinicus kan zichtbare tekenen waarnemen van de symptomen, zoals gezwollen lymfeklieren, vuurrode halvemaanvormige plekken achter de keelamandelen, abnormale aanpassingsreacties van de pupillen, abnormale lichaamstemperatuur of bloeddruk, abnormale manier van voortbewegen en een positieve Romberg-test, waardoor de symptomen worden bevestigd. In de meeste neurologie-klinieken zijn spierzwakte en ataxie veel voorkomende symptomen of tekenen die deel uitmaken van de diagnose van een scala van aandoeningen. Verder kan een objectieve reeks spanningstesten, geregistreerd door een hartmonitor en magnetische resonantie spectroscopie (MRS) veel symptomen bevestigen zoals uitputting en pijn na inspanning, verminderd zuurstofvolume in de

hersenen en een overduidelijk gedaalde anaërobe hartslagdrempel, VO(2) piek en piekarbeid, een extra lange herstelperiode en het verlies van het vermogen om te herstellen van verzuring [10-19]. Uit kanteltesten kan orthostatische intolerantie (OI) blijken [20-22]. Het gebruik van de 24-uurs Holter hartmonitor en cardiale MRS kunnen afwijkingen van de hartfunctie aan het licht brengen [23-26]. SPECT-scans kunnen cerebrale hypoperfusie vaststellen, en andere visuele hersentests kunnen additionele hersenafwijkingen identificeren [27-31].

De ICC onderscheiden patiënten die meetbare en consistente pathofysiologische afwijkingen vertonen als reactie op een inspanning, iets waaraan mensen met algemene vermoeidheid of een depressie niet lijden. Volgens de inhoudsbepalingen van de Reeves- en Oxford-criteria zijn daarentegen malaise of uitputting na inspanning niet vereist, en bij de Fukuda-criteria zijn ze niet verplicht. Hoe algemener en stereotieper de criteria zijn, des te minder bruikbaar ze worden. Want als er patiënten met heel veel andere ziekten waarvan chronische vermoeidheid een integraal onderdeel is op één hoop worden gegooid, ontstaat er een scheef beeld van klinische én onderzoeksresultaten. De voorzichtigheid gebiedt om een studie te maken van patiënten die verschillende soorten negatieve pathofysiologische reacties op inspanning vertonen, om bij hen verschillende aandoeningen die daarvoor verantwoordelijk zijn te isoleren en tot efficiënte behandelingen te komen. Door groepen patiënten te selecteren aan de hand van inhoudelijke, goed omliggende en samenhangende onderzoeks-ICC voor ME zal de wetenschap vooruitgang boeken, zullen er grotere duidelijkheid en een beter begrip ontstaan en zullen er meer bevestigbare wetenschappelijke resultaten ontstaan. Dit zal gegeven de huidige kennis ook bijdragen aan de keus van homogeneren groepen ME-patiënten, die vervolgens kunnen worden vergeleken met andere populaties. Of patiënten met minder strenge condities een doorlopend gegeven zijn, verkeerd gediagnostiseerd zijn, of aan nog andere ziektes lijden, kan alleen worden vastgesteld door toekomstige studies.

Een ander punt van discussie betreft het gebruik van de naam 'myalgische encefalomyelitis'. Wij wijzen er op dat deze decennia lang gebruikt werd voordat het etiket 'chronisch vermoeidheidssyndroom' werd bedacht. Het aanhangsel 'itis' heeft niet geleid tot een beperking van alle onderzoek tot ontstekingsmechanismen en de werkzaamheid van verschillende ontstekingsremmende geneesmiddelen. Al is de naam 'myalgische encefalomyelitis' niet perfect, het is wel de meest nauwkeurige en passende naam die er bestaat, en hij duidt op een onderliggende pathofysiologie.. Natuurlijk verhinderen ethische consequenties en medische risico's biopsen van hersenen en ruggenmerg, waardoor het directe bewijs wordt beperkt.

Niettemin hebben autopsieën van het ruggenmerg zenuwontstekingen van de dorsale ganglia aangetoond (Chauduri A., Royal Society of Medicine Meeting, 2009). Er is eenvoudig te veel bewijs van pathofysiologische ontregeling op neurologisch en immunologisch gebied, van activering van het immuunsysteem en van een disbalans tussen de inflammatoire en anti-inflammatoire factoren [33-56] om te ontkennen. Jammer genoeg zijn de naam 'CVS' en de mengvormen 'ME/CVS' en 'CVS/ME' gebruikt om zowel ME als gewone chronische vermoeidheid aan te duiden. De beste manier om een eind te maken aan de daaruit voortvloeiende verwarring is, om de naam myalgische encefalomyelitis te gebruiken voor hen die voldoen aan de meer begrenzende ICC-criteria voor deze zeer ernstige ziekte, wat conform de neurologische indeling in de ICD van de WHO is.

Het opvallende verschil tussen het richtpunt van dit consensus-document, dat zich beperkt tot ME, en het commentaar van dr. Van der Meer en dr. Lloyd lijkt te draaien om het gebruik van de veel bredere inclusiecriteria voor CVS of algemene vermoeidheid. Daaruit blijkt de schrijvende noodzaak om dit probleem te verduidelijken, door patiënten die voldoen aan de criteria van de ICC voor ME te onderscheiden van hen die voldoen aan de brede inclusiecriteria van de Oxford-criteria, de empirische Reeves-criteria en de NICE-criteria. Het is niet alleen logisch om ziekten uit verschillende categorieën niet in één heterogene pot te vermengen, het is ook conform de WHO-classificatie dat

een ziekte niet kan worden ingedeeld in meer dan één categorie. Onderzoek bij andere uitputtende ziekten als kanker of MS wordt gedaan bij patiënten die deze ziekten hebben. Het is een must dat onderzoek naar ME wordt gedaan bij patiënten die echt ME hebben. Als vooruitgang in de wetenschappelijke technologie wordt toegepast op patiënten die voldoen aan de meer specifieke casusdefinitie van de ICC voor ME, zal het makkelijker worden om de specifieke biopathologische mechanismen en biomarkers te bepalen en te bevestigen, iets wat op dit moment dringende noodzaak is. Dan zal onze toegenomen kennis van de pathofysiologie gericht kunnen worden op doeltreffender behandeling.

Wetenschappelijk debat over de relatieve verdiensten van verschillende hypothesen is constructief en gezond. Maar het is belangrijk om te vermijden dat er door wetenschappelijke vooroordelen verwarring optreedt bij de gradaties van patiënten. Gebeurt dat wel, dan wordt een goed gemotiveerde en op grote schaal toegepaste strategie om complexe ziektepopulaties te bestuderen genegeerd. De specifieke klinische, pedagogische en onderzoekstatus van onze panelleden staat duidelijk in het document vermeld. Aan klinici en onderzoekers die uitgebreide ervaring hadden op dit gebied werd gevraagd om hun tijd en expertise aan het panel te schenken, en aan hen zelf werd gevraagd om weer anderen voor te dragen. De meningen van de auteurs verschilden op sommige vlakken, over meningen werd van gedachten gewisseld en alleen de criteria waar alle auteurs het over eens waren, werden opgenomen in het definitieve manuscript. Het panel pretendeert niet het hele werkterrein te vertegenwoordigen. Niettemin durven wij te stellen dat consensus onder een panel onderzoekers van deze grootte, geografische spreiding en veelvoud aan specialiteiten en achtergronden een waardevolle bijdrage levert aan dit onderzoeksveld.

Verklaring van belangenverstremming.

Er vond geen belangenverstremming plaats.

G. Broderic

Van de afdeling longmedicijnen, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada

Referenties

1. Van der Meer J, Lloyd A. A controversial consensus. *J InternMed* 2011; Oct 11. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02468.x. [Epub ahead of print].
2. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J InternMed* 2011;270:327–38.
3. Fluge Ø, Bruland O, Risa K 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.
4. Sharp MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J Roy Soc Med* 1991;84:118-121.
5. Reeves VC, Wagner D, Nisenbaum R, et al. Chronic fatigue syndrome – a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005;3:19.
6. Jason LA, Najjar N, Porter N, Reh C. Evaluating the Centers for Disease Control's empirical chronic fatigue syndrome case definition. *J Disabil Pol Studies* 2009;20:91-100.
7. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A, and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-59.
8. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003; 11:7-116.

9. Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgersen J. Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 2004;12:37-52.
10. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Lefever I, Huybrechts L, Lambrecht L, Paul L. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome; an experimental study. *J Intern Med* 2010;268:265-78. [PMID: 20412374]
11. Meeus M, Roussel NA, Truijzen 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 Rehab Med* 2010;42:884-90
12. 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]
13. Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghampton, New York: Haworth Medical Press; 1993:19, 116.
14. Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imag* 2008; 28: 364-72. [PMID: 18671793]
15. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirleir K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2000;170:3270-13.
16. VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Post-exertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;18:239-44.
17. Snell CF, VanNess JM, Stayer DF, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome. (CFS). *In Vivo* 2005;19:387-90.
18. 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* 2011 Jun 10. doi: 10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x. [Epub ahead of print]
19. 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(4): 394-401. PMID: 20433583
20. Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(7): 608-15. PMID: 20497461
21. Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001; 321: 163-67. [PMID: 11269790]
22. Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 15S-21S. [PMID: 9790477]
23. 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]
24. Peckerman A, LaManca JJ, Qureishi B, Dahl KA, Golfetti R, Yamamoto Y, Natelson BH. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003; 65: 889-95. [PMID: 14508037]
25. 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]
26. 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]
27. Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995; 88: 767-73. [PMID: 8542261]
28. Mena I, Villanueva-Meyer J. Study of Cerebral Perfusion by NeuroSPECT in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. In: Hyde BM, Goldstein J, Levine P, eds. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa, Ontario & Ogdensburg, New York State: The Nightingale Research Foundation; 1992: 432-8.
29. Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 1997; 3: 61-6.
30. Ichise M, Salit I, Abbey S, Chung DG, Gray B, Kirsh JC, Freedman M. Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nucl Med Commun* 1995; 13: 767-72.
31. Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci* 2001; 301; 9-11. [PMID: 21167506]

32. Light AR, Bateman L, Jo D. et al. Gene expression alteration at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med* 2011; *Nat* 25,d97L 19,1111.j.1365-2796,2011.02405x [Epub ahead of print]
33. Schutzer SE, Angel TE, Liu T, et al. Distinct Cerebrospinal Fluid Proteomes Differentiate Post-Treatment Lyme Disease from Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE* 2011; 6: e17287. Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105: 50S-53S. [PMID: 9790482]
34. de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005; 26: 777-81.
35. 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]
36. Mathew SJ, Mao X, Keegan KA, et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (q)H MRS imaging study. *NMR Biomed* 2009; 22: 251-8.
37. Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijten S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 393-398.
38. 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]
39. Lange G, Steffner J, Cook DB, et al. Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005; 26: 513-4. [PMID: 15907308]
40. Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. EEG source analysis of chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res* 2010; 181: 155-65.
41. Cook DB, O'Connor PJ, Lange G, Steffener J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007; 36: 108-22.
42. Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M, Simonelli C, Bianchin G, Zanco P, Ferlin G. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *Amer J Med* 1998; 105: 54S-8S.]
43. Cook DB, Lange G, DeLuca J, Natelson BH. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatigue syndrome. *Int J Neurosci* 2001; 107: 1-6.
44. Chen R, Liang FX, Moriya J, Yamakaw J, Sumino H, Kanda T, Takahashi T. Chronic fatigue syndrome and the central nervous system. *J Int Med Res* 2008; 36: 867-74.
45. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2010; 24: 1209-17.
46. Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 287-91.
47. Fletcher MA, Zeng XR, Maher K, et al. Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of natural killer cell function and dipeptyl peptidase IV. *PLoS ONE* 2010; 5: e10817.
48. Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Basmans E, Maes M. Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatory markers: evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells. *Neuro Endocrinol Lett* 2007; 28: 477-83.
49. Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1403-10.
50. Cameron B, Hirschberg DL, Rosenberg-Hassan Y, Ablashi D, Lloyd AR. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 278-9.
51. Carlo-Stella N, Badulli C, De Sivestri A, et al. The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF-857 and IFNgamma 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 179-82.
52. De Meirleir K, Bisbal C, Campine I, De Becker P, Salehzada T, Demettre E, Lebleu B. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 108 (2): 99-105.
53. Sudolnik RJ, Lombardia V, Peterson DL, et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17: 377-85.
54. Nijs J, Frémont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12: 281-9.
55. 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.
56. 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. *Psychophysiology*. 2010; 47(4): 615-24.