

## 19. Kronisk træthedssyndrom / Myalgisk Encephalomyelitis

### Konklusion og træningstype

Der forefindes i dag ni offentliggjorte definitioner af Kronisk træthedssyndrom / Myalgisk Encephalomyelitis (CFS/ME). Alle definitioner omfatter vedvarende træthed, der ikke kan henføres til en kendt underliggende medicinsk tilstand, samt yderligere kliniske tegn og symptomer, der ikke alle behøver at være til stede for at etablere diagnosen. CFS/ME anses derfor som hørende under betegnelsen funktionelle lidelser. Variationen i definitionerne af CFS/ME afspejler manglende konsensus på området, men kan også indebære, at de måske beskriver forskellige tilstande.

Den fysiske træning har ikke helbredende effekt, men sigter mod at undgå dekonconditionering og dermed yderligere træthed. Den fysiske træning skal individualiseres blandt andet af den grund, at CFS/ME dækker over en meget bred vifte af definitioner.

Der er lav grad af evidens for en positiv effekt af gradueret træning, der sigter mod at bryde dekonconditionering. Man kan i princippet forsøge alle former for fysisk træning, såvel gradueret aerob og anaerob træning, som superviseres ved regelmæssig fremmøde hos terapeut og med fordel kan foregå på hold.

Der startes ved lav intensitet, som gradvist øges til moderat intensitet, ligesom varigheden af den fysiske aktivitet gradvist øges. Træningen kan med fordel kombineres med kognitiv adfærdsterapi. Herudover kan man, med henblik på at modvirke dekonconditionering, stimulere til øget fysisk aktivitet i dagligdagen. Der er ikke evidens for forværring af symptomer efter gradueret træningsterapi, men nogle personer er usikre på, om træningen kan forværre deres symptomer. Træning kan derfor med fordel ledsages af psykologisk støtte, for eksempel ved supervision af en fysioterapeut, der har erfaring i gradueret træning.

### Baggrund

I Danmark bruges begrebet funktionelle lidelser traditionelt som en samlebetegnelse for en række tilstande og lidelser, som alle er kendetegnet ved at personen har et eller flere fysiske symptomer, som efter relevant udredning ikke kan forkla-

res ved anden påviselig fysisk eller psykisk sygdom, og som påvirker funktions-  
evne og livskvalitet i væsentlig grad. Blandt de funktionelle lidelser med specifikke  
syndromdiagnoser, der har størst hyppighed og sygdomsbyrde, findes bl.a. kronisk  
træthedssyndrom.

Der er generelt faglig enighed om, at funktionelle tilstande og lidelser bedst forstås  
ud fra en multifaktoriel sygdomsopfattelse, herunder bio-psyko-sociale sygdoms-  
modeller som inddrager både biologiske, psykiske og sociokulturelle årsager til og  
følger af sygdom (1).

Udtrykkene kronisk træthedssyndrom (CFS) og Myalgic Encephalomyelitis (ME) er  
blevet anvendt til at beskrive en multisystemisk tilstand karakteriseret ved kronisk  
invaliderende træthed og forskellige andre symptomer. Udtrykket CFS blev indført  
i 1980'erne, som konsekvens af, at det ikke havde været muligt at identificere et  
kausalt link til infektion med Epstein-Barr virus (2;3). Andre betegnelser, herunder  
postviralt træthedssyndrom og kronisk trætheds-immundysfunktion-syndrom, blev  
også anvendt i forsøg på at associere symptomkomplekset med mulige underlig-  
gende årsager (2-5).

Der forefindes internationale konsensusrapporter, der advokerer for udtrykket ME  
fremfor CFS, idet ME ifølge sådanne rapporter i højere grad afspejler en mulig  
underliggende sygdomsproces, der involverer inflammation og neuropatologi (6;7).  
Der er dog generel enighed om, at der ikke er identificeret en entydig patogenetisk  
årsag til de symptomer, der er beskrevet ved CFS/ME (8). Bortset fra neuropsyko-  
logiske undersøgelser af de beskrevne kognitive deficits (9) er kun få neurologiske  
symptomer beskrevet i enkelte kasuistikker (10).

Tilsvarende har strukturelle abnormaliteter ikke kunnet bekræftes billeddiag-  
nostisk, omend pilotstudier med få patienter har kunnet finde forskelle ved MR  
spektroskopi (11).

Sammenfaldet af symptomerne ved CFS/ME og inflammatoriske sygdomme har  
givet mistanke om en underliggende inflammatorisk patogenese. De sidste årtiers  
forskning har resulteret i talrige studier, der har indiceret mulige virale, immunolo-  
giske, inflammatoriske, neurologiske, endokrinologiske eller metaboliske årsager,  
men det har været karakteristisk, at disse fund ikke har kunnet bekræftes i gen-  
tagne undersøgelser (12). Sidstnævnte kan afspejle, at det symptomkompleks, der  
er beskrevet for CFS/ME dækker over mange forskellige tilstande og ætiologier, og  
at der kan forekomme sekundær comorbiditet af såvel fysiologisk som psykologisk  
patogenese.

Det er dog sandsynligt, at infektioner kan trigge CFS/ME (13). Klassiske inflammationsmarkører som CRP er sjældent forhøjet (14), men der er fundet et ændret cytokinspejl hos personer med CFS/ME (15) og det er beskrevet, at inflammation korrelerer med symptomer hos personer med CFS/ME (16).

Et ændret cytokinmønster kan være udtryk for, at alle personer i et studie eller en subgruppe af patienterne har inflammation, men er ikke i sig selv ensbetydende med immunsygdom.

Eksempelvis ses kronisk inflammation som ledsagefænomen til fx overvægt og fysisk inaktivitet (17). Kun få har registreret inflammatoriske komponenter i spinalvæsken, såsom pleocytose og ændringer i cytokin-ekspressionen, og disse fund har indtil nu ikke kunnet bekræftes i større studier (18).

Ændret stofskifte i muskelceller fra patienter med CFS er beskrevet i et mindre studie (19), men tilsvarende ændringer er også fundet hos personer med en inaktiv livsstil og insulinresistens (20;21). Samlet set er der således på nuværende tidspunkt ikke dokumentation for, at årsagen til CSF/ME skal findes inden for det neurologiske, inflammatoriske eller metaboliske område.

En rapport fra "Institute of Medicine" (IOM) foreslår betegnelsen systemic exertion intolerance disease (SEID). Rapporten fokuserer på den negative effekt, som fysisk, kognitiv eller følelsesmæssig anstrengelse kan have på patienter med denne tilstand, og beskriver, at der er tale om en kompleks og alvorlig lidelse, for hvilken specifikke årsager ikke er fastlagt (22). Sidstnævnte definition afgrænser en gruppe, der potentielt adskiller sig fra de grupper, der er omfattet af andre definitioner (3-6;23-26)

Diagnoserne er baseret på kliniske kriterier, der forsøger at afgrænse et symptomkompleks fra andre sygdomstilstande, der er kendetegnet ved træthed. Der forefindes i dag ni offentliggjorte definitioner (3-6;22-26).

Den første blev oprettet ved Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i 1988 (2), og IOM foreslog den niende definition i februar 2015 (22). I definitionerne indgår vedvarende træthed, der ikke kan henføres til en kendt underliggende medicinsk tilstand, samt yderligere kliniske tegn og symptomer, der ikke alle behøver at være til stede for at etablere diagnosen (27).

Imidlertid er der ikke opnået konsensus om, hvilke, om nogen, af disse kliniske kriterier der skal betragtes som en referencestandard. Variationen i definitionerne af CFS/ME afspejler den manglende konsensus, men kan også indebære, at de måske beskriver forskellige tilstande, hvilket naturligvis komplicerer muligheden

for diagnostik og behandling samt forskning. Afhængigt af, hvilken definition man anvender, finder man således prævalens af CFS/ME i USA fra 0,3 % til 2,5 % (2;28;29). En dansk befolkningsundersøgelse fra 2016 viser, at 1,1 % af mænd og 1,3 % af kvinder angiver, at de har fået diagnosen stillet af en læge (30).

Blandt de til dato mest anvendte definitioner er CDC-definitionen (2). Denne definition omfatter pludselig opstået træthed af mindst 6 måneders varighed, der reducerer patientens aktivitet med mindst 50 % samt udelukkelse af andre kendte årsager til træthed. Herudover tilstedeværelse af enten 8 symptomkriterier eller 6 symptomkriterier og 2 objektive kriterier. Symptomkriterierne er: feber mellem 37,5 og 38,6 °C; ondt i halsen; ømme hævede lymfeknuder; uforklarlig muskelsvaghed; muskelsmerter; langvarig træthed efter fysisk aktivitet; hovedpine; ledsymptomer uden objektive forandringer; neuropsykologiske klager; søvnforstyrrelser; akut debut af symptomer. Objektive kriterier er: vedvarende feber; ikke-eksudativ pharyngitis; palpable og ømme lymfeknuder på hals eller i aksiller. Ud fra et internt medicinsk/infektionsmedicinsk synspunkt udgør gruppen med vedvarende feber en distinkt undergruppe, der bør udredes efter gængse retningslinjer for feber af ukendt årsag og ikke klassificeres som CFS/ME.

De såkaldte Oxford-kriterier afviger på nogle punkter fra CDC-kriterierne og har især været anvendt i forskningsøjemed (3). Diagnosen er primært en eksklusionsdiagnose. Oxford-kriterierne inkluderer dels CFS af ukendt ætiologi og præsenterer samtidigt en subtype af CFS, kaldet post-infektøs fatigue syndrome (PIFS), som er associeret med en verificeret persisterende eller overstået infektion. En væsentlig forskel på CDC-kriterierne og Oxford-kriterierne er, at sidstnævnte fastslår, at trætheden skal afficere både fysisk og mental funktion.

IOM-definitionen foreslår, at diagnostiske kriterier omfatter: 1. En betydelig reduktion eller forringelse, hvad angår erhvervs-mæssige, uddannelses-mæssige, sociale eller personlige aktiviteter, som varer i mere end 6 måneder, og er ledsaget af træthed, som er dyb, og som ikke har været der tidligere, og som ikke er resultatet af igangværende overdreven anstrengelse, og ikke lindres ved hvile. 2. Utilpashed efter anstrengelse. 3. Manglende oplevelse af at være udhvilet efter søvn. Mindst en af de to følgende manifestationer er også påkrævet: 1. Kognitiv svækkelse eller 2. Ortostatisk intolerance.

Ifølge et review fra 2015 er ingen af de tilgængelige definitioner imidlertid indgående blevet testet med henblik på, om de differentierer en gruppe, der kan adskilles fra patienter med andre sygdomstilstande (8).

Tidligere studier har beskrevet, at CFS/ME ofte optræder hos unge voksne. Ratioen mellem forekomsten hos kvinder og mænd er 2:1. Syndromet optræder

eller erkendes sjældent i grupper med lav social status. Symptomerne progredierer sjældent, hvorimod der er en vis tendens til spontan regression. Konditionen og den generelle muskelstyrke hos patienter med CFS er sammenlignelig med den, man finder hos inaktive jævnaldrende (4;5).

## Evidensbaseret grundlag for fysisk træning

Et Cochrane review fra 2015 (41) inkluderede 8 randomiserede, kontrollerede studier omfattende 1518 personer med CFS i henhold til CDC-kriterier (3 studier) og Oxford-kriterier (5 studier). Dette review er senere opdateret i 2017, uden at der er inkluderet nyt materiale, og uden at konklusionerne er ændret (42). Den fysiske træning varede 12 til 26 uger. Syv studier anvendte en variation af aerob træning så som gang, cykling, svømning og dans ved forskellige intensiteter, et studie anvendte styrketræning. Forfatterne konkluderede, at patienter med CFS generelt har positiv effekt af graderet trænings- terapi, føler sig mindre trætte, har bedre søvnkvalitet og bedre fysisk funktion. Man kunne ikke drage konklusioner, hvad angik en effekt på smerter og depression. Der var ingen evidens for en forværring af symptomer.

Forfatterne til det største af studierne i ovennævnte Cochrane review (43) beskriver, at baggrunden for studiet var, at cognitive behaviour therapy (CBT) og graded exercise therapy (GET) tidligere havde været vist at være effektive i behandlingen af CFS, men at patientforeninger rapporterede, at disse behandlinger kunne være skadelige for patienterne. Studiet anvendte Oxford-kriterier for CFS. Patienter (n=641 deltagere) med CFS blev randomiseret til specialist medical care (SMC) alene (kontrolgruppen) eller sammen med adaptive pacing therapy (APT), CBT eller GET. Primære endepunkter var træthed og fysisk funktion målt i op til 52 uger. Alle alvorlige reaktioner blev noteret.

I sammenligning med SMC alene var mean fatigue scores ved 52 uger 4,3 (95 % CI: 1,8-5,0) points lavere ved CBT ( $p=0,0001$ ) og 3,2 (95 % CI: 1,7-4,8) points lavere for GET ( $p=0,0003$ ), men var ikke forskelligt for APT ( $p=0,38$ ). Sammenlignet med SMC alene, var mean physical function score 7,1 (2,0 til 12,1) points højere for CBT ( $p=0,0068$ ) og 9,4 (4,4 til 14,4) points højere for GET ( $p=0,0005$ ), men var ikke forskellig for APT ( $p=0,18$ ).

Sammenlignet med APT, var CBT og GET associeret med mindre træthed (CBT  $p=0,0027$ ; GET  $p=0,0059$ ) og bedre fysisk funktion (CBT  $p=0,0002$ ; GET  $p<0,0001$ ).

Det fremgår imidlertid, at de positive ændringer, der ses efter et træningsforløb, er af forholdsvis beskeden karakter. Over det år, der måles på, ændrer den fysiske funktion i kontrolgruppen sig med 11,6 point (på SF36 physical function skala, der går fra 0 – 100); de ændrer sig i gennemsnit fra 39,2 til 50,8 efter 1 år. De patienter, der tilbydes træning ændrer sig fra 36,7 til 57,7, dvs. 21,0 point i samme tidsrum.

Der indtræder således en forbedring, men det skal bemærkes, at begge grupper fortsat scorer lavt efter behandlingsåret, hvis man sammenligner med normalbefolkningen. I undersøgelsesgruppen er gennemsnitsalderen 38 år, og til sammenligning er den gennemsnitlige SF36-score for 38-årige i normalbefolkningen 90,9 (Canadiske normer).

Subgruppe-analyser af 427 deltagere, der opfyldte internationale kriterier for CFS fra 2003 (44) og 329 deltagere med "London-kriterier" for ME (23) gav samme resultater. Alvorlige reaktioner blev noteret hos 2 (1 %) ud af 159 deltagere i APT gruppen, 3 (2 %) ud af 161 i CBT-gruppen, 2 (1 %) ud af 160 i GET-gruppen, og 2 (1 %) ud af 160 i SMC-alone gruppen. Man kunne således konkludere, at både CBT og GET sikkert kan adderes til SMC, og at begge interventioner moderat forbedrer tilstanden for personer med CFS, mens APT ikke var effektivt.

Den positive effekt af 1 års interventioner med CBT og GET var bevaret efter 2,5 års opfølgning. På dette tidspunkt var der imidlertid ikke længere signifikant forskel på de fire randomiseringsgrupper (45). Mens de behandlede grupper altså står stille i symptomniveau efter det første års fremgang, kommer kontrolgruppen sig efterfølgende væsentligt og bliver signifikant bedre end ved behandlingsforsøgets start. De scorer efter 2½ år 57,4 på SF36 physical function – dvs. næsten nøjagtigt det samme som dem, der modtog GET-træningen. Denne bedring kan måske tilskrives, at mange i kontrolgruppen kom i behandling i follow-up-tiden efter, at studiet var afsluttet. Omtalte studie, der blev publiceret i The Lancet (46), har givet anledning til omfattende debat (47-50).

En metaanalyse (31) af tre studier, der inkluderede GET (43;51;52), konkluderede, at GET forbedrede den fysiske funktion og resulterede i mindre træthed og forbedret arbejdssevne.

Et studie fra 2017 (53) inkluderer 211 patienter med CFS, der randomiseres til kontrolgruppe eller semisuperviseret graderet fysisk træning. Det konkluderes, at semisuperviseret graderet fysisk træning er en sikker behandling, der har positiv effekt på træthedsscore og fysisk formåen.

Et studium omfattede 136 patienter, der blev randomiseret til 4 grupper: graderet fysisk aktivitet og Fluoxetine (antidepressiv behandling); graderet fysisk aktivi-

tet og placebo; fremmøde og Fluoxetine; fremmøde og placebo. Grupperne, der udførte gradueret fysisk træning havde mindre træthed og bedre kondition, mens Fluoxetine udelukkende påvirkede depressionssymptomer (7).

Et studium randomiserede 148 patienter med CFS til fysisk træning eller kontrol (6). Kontrolgruppen modtog ingen specifik behandling eller intervention. Den ene interventionsgruppe gennemgik 2 individuelle træningssessioner, hvor betydningen af fysisk aktivitet blev forklaret; en anden gruppe modtog herudover 7 telefonopkald, hver af 30 min. varighed over 3 måneder, hvor de fik forklaret betydningen af progressiv træning. Den sidste gruppe fik 7 konsultationer over 3 måneder med samme funktion som telefonopringningerne. Denne undersøgelse evaluerede ikke kondition eller muskelstyrke, men patienternes fysiske formåen i dagligdagen blev vurderet efter 3, 6 og 12 måneder. Der var positiv effekt i alle interventionsgrupper, men ingen forskel på dem, der fik megen versus mindre instruktion, eller på dem, der fik telefon versus personlig kontakt. 69 % af patienterne i interventionsgrupperne opnåede tilfredsstillende fysisk funktion sammenlignet med 6 % af kontrolpersonerne. Der var ligeledes positiv effekt på træthed, humør, søvnmønstre og evne til at klare sig i dagligdagen. Undersøgelsen tillod principielt ikke at vurdere, om det var den psykologiske opbakning/kontakt eller det ændrede fysiske aktivitetsmønster, der resulterede i bedre livskvalitet.

Hverken qigong træning (54;55) eller ortostatisk hjemmetræning (56) var effektive i behandlingen af symptomerne ved CFS.

## Mulige mekanismer

En teori går på, at den fysiske træning bryder en tilstand af dekkondition. Træthed som følge af dårlig kondition begrænser patientens fysiske formåen. Træningen har til formål at øge konditionen, hvorved trætheden aftager. Træningen øger muskelstyrken, hvorved patienten bliver bedre til at klare dagligdagen. Herudover er det sandsynligt, at patienten opnår en psykologisk effekt ved at erfare, at fysisk aktivitet ikke nødvendigvis medfører yderligere træthed. En anden teori går på, at personer med CFS/ME har et overfølsomt central nervesystem, og at træningen desensitiverer nervesystemet, således at fysisk træning og andre stimuli efterhånden tåles bedre (57). Fysisk træning giver ikke øget inflammation hos personer med CFS/ME (18). Den samlede videnskabelige litteratur peger på, at fysisk træning har anti-inflammatorisk effekt (17).

## Kontraindikationer

Der er ingen generelle kontraindikationer (41). I IOM-kriterierne indgår det i definitionen, at patienterne bliver dårlige efter fysisk aktivitet. Der er ikke udført studier vedrørende patienter, diagnosticeret i henhold til disse kriterier. Andre patientgrupper udviser ligeledes udpræget intolerance over for fysisk aktivitet, fx patienter med hjerteinsufficiens og KOL. Disse patientgrupper er imidlertid trænbare, og der er samlet set ikke evidens for at ekskludere personer, der opfylder IOM-kriterierne, fra graderet fysisk træning. Det skal imidlertid understreges, at træningen skal individualiseres.

CDC-kriterierne omfatter også patienter med feber, og Oxford-kriterier indfører PIFS, der er relateret til infektion. Patienter med feber og persisterende infektion udgør distinkte grupper, og der henvises her til de forholdsregler, der er beskrevet i kapitlet om infektioner.



## Referenceliste

- 1 Funktionelle lidelser – anbefalinger til udredning, behandling og rehabilitering og afstigmatisering. Sundhedsstyrelsen; 2018.
- 2 Jason LA, Brown A, Clyne E, Bartgis L, Evans M, Brown M. Contrasting case definitions for chronic fatigue syndrome, Myalgic Encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and myalgic encephalomyelitis. *Eval Health Prof* 2012 Sep;35(3):280-304.
- 3 Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988 Mar;108(3):387-9.
- 4 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994 Dec 15;121(12):953-9.
- 5 Carruthers BM, Jain AK, Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner A. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003;11:7-115.
- 6 Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011 Oct;270(4):327-38.
- 7 Carruthers BM, Sande MI, Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis—adult & pediatric: international consensus primer for medical practitioners. International Consensus Panel 2012;1-36.
- 8 Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015 Jun 16;162(12):834-40.
- 9 Santamarina-Perez P, Eiroa-Orosa FJ, Rodriguez-Urrutia A, Qureshi A, Alegre J. Neuropsychological impairment in female patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Appl Neuropsychol Adult* 2014;21(2):120-7.
- 10 Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015;30(4):223-49.
- 11 van Der Schaaf ME, Schmits IC, Roerink M, Geurts DE, Toni I, Roelofs K, et al. Investigating neural mechanisms of change of cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2015;15:144.
- 12 Lloyd AR, Meer JW. The long wait for a breakthrough in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2015;350:h2087.
- 13 Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* 2006 Sep 16;333(7568):575.

- 14 Raison CL, Lin JM, Reeves WC. Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain Behav Immun* 2009 Mar;23(3):327-37.
- 15 Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN, Maecker HT, Rosenberg-Hasson Y, Valencia IJ, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 Aug 22;114(34):E7150- E7158.
- 16 Komaroff AL. Inflammation correlates with symptoms in chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017 Aug 22;114(34):8914-6.
- 17 Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015 Feb;11(2):86-97.
- 18 Blundell S, Ray KK, Buckland M, White PD. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. *Brain Behav Immun* 2015 Nov;50:186-95.
- 19 Brown AE, Jones DE, Walker M, Newton JL. Abnormalities of AMPK activation and glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from individuals with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2015;10(4):e0122982.
- 20 Green CJ, Pedersen M, Pedersen BK, Scheele C. Elevated NF- $\kappa$ B Activation Is Conserved in Human Myocytes Cultured From Obese Type 2 Diabetic Patients and Attenuated by AMP-Activated Protein Kinase. *Diabetes* 2011 Nov;60(11):2810-9.
- 21 Scheele C, Nielsen S, Kelly M, Broholm C, Nielsen AR, Taudorf S, et al. Satellite cells derived from obese humans with type 2 diabetes and differentiated into myocytes in vitro exhibit abnormal response to IL-6. *PLoS One* 2012;7(6):e39657.
- 22 Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Redefining an Illness. Washington (DC): National Academies Press (US); 2015 Feb The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health 2015 Feb 10.
- 23 Dowsett EG, Goudsmit E, Macintyre A, Shepherd CB. London Criteria for M.E. Report from The National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS), Myalgic Encephalomyelitis (ME). *Westcare*; 1994. p. 96-8.
- 24 Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, et al. The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome Case Definition. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 2010;6(2):120-35.
- 25 Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R, Jones JF, Gurbaxani B, Solomon L, et al. Chronic fatigue syndrome--a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005;3:19.
- 26 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report--chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991 Feb;84(2):118-21.
- 27 Jason LA, Brown A, Evans M, Sunnquist M, Newton JL. Contrasting Chronic Fatigue Syndrome versus Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue* 2013 Jun 1;1(3):168-83.

- 28 Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003 Jul 14;163(13):1530-6.
- 29 Reeves WC, Jones JF, Maloney E, Heim C, Hoaglin DC, Boneva RS, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5.
- 30 Dantoft TM, Ebstrup JF, Linneberg A, Skovbjerg S, Madsen AL, Mehlsen J, et al. Cohort description: The Danish study of Functional Disorders. *Clin Epidemiol* 2017 Feb 23;9:127-139. doi: 10.2147/CLEP.S129335. eCollection;2017.:127-39.
- 31 Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015 Jun 16;162(12):841-50.
- 32 Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, et al. A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1994 Jan;18 Suppl 1:S88-S95.
- 33 Strayer DR, Carter WA, Stouch BC, Stevens SR, Bateman L, Cimoch PJ, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2012;7(3):e31334.
- 34 Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M, Lunn MR, Flamand L, Merrihew LE, et al. Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of Valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 2013 Dec;85(12):2101-9.
- 35 Blacker CV, Greenwood DT, Wesnes KA, Wilson R, Woodward C, Howe I, et al. Effect of Galantamine hydrobromide in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Sep 8;292(10):1195-204.
- 36 McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M, et al. Low-dose Hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998 Sep 23;280(12):1061-6.
- 37 Blockmans D, Persoons P, Van HB, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with Hydrocortisone and Fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med* 2003 Jun 15;114(9):736-41.
- 38 Peterson PK, Shepard J, Macres M, Schenck C, Crosson J, Rechtman D, et al. A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1990 Nov;89(5):554-60.
- 39 Diaz-Mitoma F, Turgonyi E, Kumar A, Lim W, Larocque L, Hyde B. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:71-93.

- 40 Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, Strickland PL, Pearson DJ, Appleby L, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of Fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 1998 Jun;172:485- 90.
- 41 Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD003200.
- 42 Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Apr 25;4:CD003200.
- 43 White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):823-36.
- 44 Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, Klimas N, Jason LA, Bleijenberg G, et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003 Dec 31;3(1):25.
- 45 Sharpe M, Goldsmith KA, Johnson AL, Chalder T, Walker J, White PD. Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *Lancet Psychiatry* 2015 Dec;2(12):1067-74.
- 46 White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011 Mar 5;377(9768):823-36.
- 47 Nacul L, Lacerda EM, Kingdon CC, Curran H, Bowman EW. How have selection bias and disease misclassification undermined the validity of myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome studies? *J Health Psychol* 2017 Mar 1;1359105317695803.
- 48 An open letter to Dr. Richard Horton and The Lancet. [www.virology.ws](http://www.virology.ws) 2016
- 49 Patients' power and PACE. *Lancet* 2011 May 28;377(9780):1808-6736.
- 50 Hawkes N. Dangers of research into chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2011 Jun 22;342:d3780.
- 51 Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC. A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol* 2005 Mar;10(2):245-59.
- 52 Fulcher KY, White PD. Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 1997 Jun 7;314(7095):1647-52.
- 53 Clark LV, Pesola F, Thomas JM, Vergara-Williamson M, Beynon M, White PD. Guided graded exercise self-help plus specialist medical care versus specialist medical care alone for chronic fatigue syndrome (GETSET): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet* 2017 Jul 22;390(10092):363-73.

- 54 Chan JS, Ho RT, Wang CW, Yuen LP, Sham JS, Chan CL. Effects of qigong exercise on fatigue, anxiety, and depressive symptoms of patients with chronic fatigue syndrome-like illness: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013;2013:485341.
- 55 Ho RT, Chan JS, Wang CW, Lau BW, So KF, Yuen LP, et al. A randomized controlled trial of qigong exercise on fatigue symptoms, functioning, and telomerase activity in persons with chronic fatigue or chronic fatigue syndrome. *Ann Behav Med* 2012 Oct;44(2):160-70.
- 56 Sutcliffe K, Gray J, Tan MP, Pairman J, Wilton K, Parry SW, et al. Home orthostatic training in chronic fatigue syndrome--a randomized, placebo-controlled feasibility study. *Eur J Clin Invest* 2010 Jan;40(1):18-24.
- 57 Nijs J, Meeus M, Van OJ, Ickmans K, Moorkens G, Hans G, et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012 Feb;42(2):203-12.