

Rijksuniversiteit Groningen

Wetenschapswinkel
Geneeskunde en Volksgezondheid



Ψ \vec{E} t' & N₂
\$ © ℘ △ % Σ
ω ⊥ № [k] ë ∠ §

De pathogenese van het Chronische Vermoeidheidsyndroom.

Een literatuur review over de periode 1995 – 2001.

Harm Hoekstra

Mei 2001

Colofon

Vraagnummer: GV 731
Titel: De pathogenese van het Chronische Vermoeidheidsyndroom
Door: Harm Hoekstra
Opdrachtgever: Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid
Supervisor: Jelte Bouma, coördinator Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid
Extern Supervisor: Prof. Dr. J.W.M. van der Meer
Uitgave: Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid, Rijksuniversiteit Groningen
Adres: Antonius Deusinglaan 1
9713 AV Groningen
Telefoon: 050 - 3633109
Datum: Mei 2001

De pathogenese van het Chronische Vermoeidheid Syndroom

Literatuur review van de pathogenese van het Chronische Vermoeidheidsyndroom (CVS), uitgevoerd in opdracht van de Wetenschapswinkel Geneeskunde en Volksgezondheid van de Rijksuniversiteit Groningen.

Harm Hoekstra, april 2001-07-23.

Herzien na inhoudelijk commentaar Prof. Dr. J.W.M. van der Meer, mei 2001.

Inleiding

Het Chronische Vermoeidheidsyndroom (CVS) is een ziekte met een onbekende oorzaak, gekarakteriseerd door een hevige vermoeidheid, die tenminste langer duurt dan een half jaar. De vermoeidheid is niet het gevolg van een lichamelijke aandoening en langdurige inspanning, rust vermindert de klachten niet en er zijn substantiële beperkingen van sociale en persoonlijke activiteiten en in werken en leren.ⁱ De term CVS is gedefinieerd door het Amerikaanse Center of Disease Control (CDC). Deze definitie benadrukt de lichamelijke symptomen, aangegeven door de patiënt. De diagnostische term myalgische encephalomyelitis of ME is in onbruik geraakt, omdat er tot nu toe geen pathologie in de spieren en het centraal zenuw stelsel (CZS) zijn vastgesteld en ME dit wel impliceert. Er zijn geen specifieke diagnostische tests beschikbaar. De oorzaak van het CVS is niet duidelijk en de meeste patiënten herstellen niet. De geschatte (minimale) prevalentie door huisartsen in Nederland van patiënten met het CVS is 112/100.000.ⁱⁱ

Cognitie en gedrag

Het 'cognitieve-gedrags' model van het CVS gaat er vanuit dat de meeste patiënten (80-90%) geloven dat ze lijden aan een lichamelijke ziekte, die veroorzaakt is door een virale infectie.ⁱⁱⁱ Cognitieve en gedrags (attributieve) factoren zijn van invloed op het persisteren van moeheid.^{iv} Focussen op lichamelijke symptomen, een slechte lichamelijke conditie en het

gevoel geen controle over de situatie te hebben dragen bij aan een toename van moeheid en functionele beperkingen.^v

Cognitieve gedragstherapie is gebaseerd op dit model, waarin bepaalde cognities en gedrag bestendigen en de symptomen en het onvermogen de symptomen te hanteren die een verbetering van de situatie in de weg staan. De behandeling is erop gericht de patiënt hierin inzicht te geven en hulpmiddelen aan te reiken, om uiteindelijk zelf deze negatieve cognities en gedragingen te kunnen veranderen.

Cognitieve gedragstherapie is effectief in patiënten met het CVS. Het effect is substantieel, hoewel er geen patiënten zijn hersteld, maar het blijft voorshands de behandeling van eerste keuze voor patiënten met het CVS.^{vi} De effectiviteit van cognitieve gedragstherapie in het CVS is groter, indien de mate van vermoeidheid en de functionele beperkingen minder zijn.^{vii} Cognitieve gedragstherapie en counseling zijn beide even effectief in de primaire behandeling van het CVS.^{viii}

Een slechte lichamelijke conditie lijkt echter bij patiënten met het CVS geen bestendige factor te zijn.^{ix}

Postvirale factoren

Het CVS ontwikkelt zich vaak na een virale infectie.^x

Er bestaat in de literatuur echter geen eenduidigheid over de pathogenese van herpesvirussen in het CVS. Een actieve infectie met HHV-6 of HHV-7 lijkt niet met het CVS geassocieerd.^{xi}

Reactivatie van het HHV-6 door een aantal factoren zoals immuun suppressie, koorts, hormonale veranderingen en lichamelijke en emotionele stress, speelt waarschijnlijk wel een rol in de pathogenese/progressie van CVS. HHV-6 is een alzijdig virus, waarmee infectie doorgaans plaats vindt tijdens de kinderjaren en vervolgens een latente infectie wordt. Bij CVS patiënten zijn verhoogde HHV-6 antilichaam en HHV-6 DNA titers en een verminderde cellulaire immuun respons aangetoond.^{xii} Reeves W. C. *et al* (2000 Jul) hebben daarentegen geen bewijs kunnen vinden dat een actieve of een latente infectie met HHV-6A, HHV-6B, HHV-7 of een combinatie van de drie met het CVS is geassocieerd.^{xiii} Patiënten met het CVS zijn niet vaker drager van een HHV-6, HHV-7, Epstein-Barr virus (EBV) of cytomegalovirus en er zijn geen verhoogde serum anti-EBV en anti-HHV-6 antilichaam titers aangetoond.^{xiv}

Sommige patiënten met het CVS hebben hoge antilichaam titers tegen het virale capsid antigeen (VCA) en vroeg antigeen (VA) van het EBV, wat zou kunnen wijzen op reactivatie

van het EBV in het CVS. Swanink C. M. *et al*, 1995 hebben geen reactivatie van het EBV, bij patiënten met het CVS met hoge antilichaam titers VCA en VA van het EBV kunnen aantonen.^{xv} Andere studies suggereren echter wel reactivatie van het EBV in het CVS, maar met de huidige inzichten lijkt dit waarschijnlijk eerder direct het gevolg te zijn van chronische immuun disregulatie, dan dat een primaire infectie met het EBV de symptomen van het CVS veroorzaakt.^{xvi}

Het CVS en de ziekte van Lyme, een infectie met *Borrelia burgdorferi* (bacterie) hebben gemeenschappelijke symptomen. Er zijn echter geen specifieke *Borrelia burgdorferi* immuun complexen in het bloed van patiënten met CVS aangetoond.^{xvii}

Yersinia enterocolitica speelt geen rol in de etiologie van het CVS.^{xviii}

Verstoringen in het immuun systeem

Patiënten met het CVS zijn in een staat van chronische immuun activatie met verhoogde aantallen geactiveerde CD8+ cytotoxische T-cellen en een verminderde activiteit van de natural killer (NK) cellen, overeenkomstig met een antivirale immuunreactie.^{xix}

Geactiveerde immuun (T en NK) cellen produceren cytokines, waaronder interleukine (IL) 2, dat de permeabiliteit van de bloedvaten verhoogt, waardoor NK cellen uit de circulatie kunnen treden. NK zouden cellen in het CZS kunnen beschadigen, wat kan leiden tot neuroendocriene verstoringen. Tegelijkertijd zou chronische activatie van het immuun systeem kunnen leiden tot een systemische disregulatie van immuun functies, waarbij cytokines en cytokine cascades zowel neuroendocriene (neurotransmitter) verstoringen en symptomen van het CVS als veranderingen van de bloed-hersenbarrière kunnen veroorzaken.^{xx}

Swanink C. M. *et al*, 1996 hebben echter geen correlatie kunnen vaststellen tussen de mate van vermoeidheid of psychologisch welbevinden en immunologische verstoringen in het CVS. Zij hebben geen verschil in apoptose van leukocyten, circulerende cytokines en ex vivo synthese van IL 1 alfa en IL 1 receptor antagonisten tussen patiënten met het CVS en gezonde individuen kunnen vaststellen. De ex vivo synthese van TNF alfa en IL bèta was significant lager in het CVS.^{xxi}

Er is een toename van circulerende immuun complexen, immunoglobuline G en verschillende andere antilichamen vastgesteld als marker van immuun activatie in het bloed van patiënten met het CVS.^{xxii}

In het bloed van patiënten met het CVS zijn verhoogde waarden van 2-5A oligonucleotiden en ribonuclease L activiteit aangetoond. Het 2-5A synthetase/ribonuclease L *pathway* ligt ten grondslag van de antivirale activiteit van interferon. Interferon verhoogt de expressie van 2-5A nuclease genen die de productie van oligonucleotiden verhogen. De oligonucleotiden binden ribonuclease L, dat viraal DNA afbreekt en dit leidt tot een antiviraal effect.

De verhoogde activiteit van RNase L kan een toegenomen afbraak van viraal RNA en vervolgens een afgenomen eiwit synthese veroorzaken, dat resulteert in algehele vermoeidheid, spierpijn, spierzwakte en andere symptomen zoals bij het CVS gezien worden.^{xxiii}

Het eiwit 37kDA 2-5A, dat 2-5A bindt is een geschikte biologische marker om gezonde personen van patiënten met het CVS te onderscheiden.^{xxiv}

Er bestaat twijfel over de discriminatoire waarde van een RNase L test (bepaling 37kDA 2-5A binding eiwit) voor het stellen van de diagnose CVS op individueel niveau.^{xxv}

2-5A is echter niet alleen een biologische marker voor een virale inductie van het CVS, maar ook voor andere chemische stressoren, zoals benzeen.^{xxvi}

Neurologische afwijkingen

Er is de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar het CVS door middel van beeldvormende technieken van de hersenen. De rol van de MRI in het stellen van de diagnose CVS is nog onduidelijk. Er worden wel meer afwijkingen in de witte stof gezien in de hersenen van patiënten met het CVS, maar de huidige kennis om deze afwijken te kunnen interpreteren is nog onvoldoende.^{xxvii}

PET en SPECT zijn niet invasieve methoden om regionale hersenfuncties, zoals de bloedstroom, zuurstof metabolisme en glucose verbruik te beoordelen. De bloedstroom in de hersenstam is verlaagd bij patiënten met het CVS. Verlaagde cerebrale perfusie zou neurocognitieve symptomen, zoals duizeligheid, concentratie problemen, wazig zien, trillen, hartkloppingen en angst kunnen veroorzaken.^{xxviii}

Er is een verlaagd glucose metabolisme in de rechter medio frontale cortex en hersenstam bij patiënten met het CVS vastgesteld. Deze stoornis in de rechter hemisfeer zou enkele neurocognitieve beperkingen bij patiënten met het CVS kunnen verklaren. Een verlaagd metabolisme in de hersenstam zou kunnen wijzen op de betrokkenheid van het reticulair systeem (slaapstoornissen en bewustzijn veranderingen) in het CVS. Uit dierexperimenteel

onderzoek blijkt dat sommige herpesvirussen, het EBV en HHV-6 de hersenstam en diencephalon als voorkeursplaats hebben. Een viraal gemedieerd verlaagd metabolisme in de hersenstam zou eerder een oorzaak dan een gevolg van het CVS kunnen zijn.^{xxix}

Neuraal gemedieerde hypotensie (NMH) wordt vaak bij patiënten met het CVS gezien. NMH is een disfunctie van het autonoom sympathisch zenuw stelsel (AZS). Emotionele stress, pijn, inspanning en sympathicomimetica (epinephrine en norepinephrine) dragen bij aan een vroege activatie van NMH in het CVS en verergering van de vermoeidheid.^{xxx} NMH speelt waarschijnlijk geen rol in de pathogenese van het CVS.^{xxxi}

De Becker *et al*, 1998 hebben een verhoogde sympathicus activiteit in het CVS gevonden bij stress.^{xxxii} Soetekouw *et al*, 1999 hebben geen grote verschillen in cardiovasculaire autonome functie kunnen aantonen tussen gezonde individuen en patiënten met het CVS.^{xxxiii}

Neuroendocriene verstoringen

De hypothalamus-hypofyse-bijnier as is een negatief feedback systeem. Psychologische stress stimuleert de expressie van het corticotropine-releasing hormoon (CRH). CRH uit de hypothalamus stimuleert de hypofyse om ACTH uit te scheiden. ACTH stimuleert vervolgens de bijnier cortisol (glucocorticoid) aan het bloed af te geven. Een te hoge concentratie cortisol in het bloed remt de CRH afgifte van de hypothalamus. Bij chronische stress kan het feedback systeem verstoord raken.^{xxxiv}

Patiënten met het CVS zijn niet in staat tot een goede stress reactie op lichamelijke inspanning, psychologische stress of infectie. Dit zou de algehele malaise en de toename van spier en gewrichtspijnen na lichamelijke inspanning kunnen verklaren.^{xxxv}

Verschillende neuro-endocriene studies tonen een verlaagde activiteit van de hypothalamus hypofyse-bijnier as in het CVS aan. Een abnormale werking van de as in het CVS is het gevolg van de verminderde secretie door de hypothalamus van het CRH. Genetische en omgeving factoren, een tekort aan serotonine in het CZS en verlaagde sympathische tonus zouden primair ten grondslag liggen aan de verlaagde activiteit van de CRH neuronen.^{xxxvi} CRH in het CZS is nauw betrokken bij de regulatie van het AZS.^{xxxvii} Norepinephrine stimuleert echter de hypothalamus-hypofyse-bijnier as. Een verlaagde sympathische tonus verlaagt de activiteit van de CRH neuronen en glucocorticoiden suppletie zou een verergering

van de symptomen in het CVS veroorzaken. Serotonine (5-HT) stimuleert de hypothalamus en activeert de CRH neuronen.^{xxxviii} Behandeling met antidepressiva, zoals serotonine heropname remmers (SSRI) verbetert de symptomen van het CVS.^{xxxix}

Er zijn aanwijzingen dat de communicatie tussen het immuunsysteem en het CZS tweezijdig is: stress beïnvloedt de werking van het immuunsysteem en IL 1 zou de hypothalamus en daarmee de modulatie van CRH productie kunnen beïnvloeden.^{xl}

Een lage dosis hydrocortison, een glucocorticoïde dat wordt gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Addison, is ook effectief in de *behandeling* van het CVS, met een substantiële afname van moeheid en verbetering van de andere klachten.^{xli} Een te hoge dosis (>25 mg) daarentegen leidt tot een endogene bijnier glucocorticoid hyposecretie en nauwelijks verbetering van de klachten.^{xlii}

Het CVS en de ziekte van Addison hebben 39 gemeenschappelijke kenmerken, waaronder hypocortisolisme, afgenomen grootte van de bijnier en antilichamen gericht tegen de bijnier.^{xliii} Alle symptomen opgenomen in de definitie van het CVS worden ook gezien bij de ziekte van Addison. Baschetti R., 1999 suggereert dat er zowel bij de ziekte van Addison als het CVS sprake zou kunnen zijn van een bijnier insufficiëntie.^{xliiv}

Een continu tekort aan beschikbaar cortisol in getraumatiseerde individuen of individuen met chronische stress, kunnen eerder aan stress gerelateerde lichamelijke stoornissen ontwikkelen.^{xlv}

In een studie, is een lage cortisol excretie in de 24 uren urine aangetoond.^{xlvi} In een aantal andere studies (Dinan T. G. *et al*, 1997; Cleare A. J. *et al*, 1999) kan dat niet worden aangetoond. Een basale hypocortisolemie passend bij een bijnier insufficiëntie is echter nooit gemeten bij het CVS.^{xlvii}

Androgeen secretie door de bijnier is verminderd bij het CVS, aangetoond door verlaagde serum concentraties van het androgeen dehydroepiandrosteron (DHEA) en het sulfaat derivaat (DHEAS) hiervan.^{xlviii}

Serum DHEAS concentraties lijkt een meer gevoelige indicator voor bijnier hypofunctie te zijn dan de glucocorticoid secretie. Dagelijks suppletie van een lage dosis hydrocortison bij CVS patiënten onderdrukt de DHEAS secretie.^{xlix}

DHEAS is een voorloper van de geslachtssteroiden en wordt in grote hoeveelheden aangemaakt en uitgescheiden door de bijnier. DHEAS bestaat gedeeltelijk uit neuro-steroiden,

die worden geassocieerd met het zogenoemde psychofysiologische fenomeen, zoals geheugen, stress, angst, slaap en depressie. Deficiëntie van DHEAS zou in verband kunnen worden gebracht met de neuro-psychiatrische symptomen bij patiënten met het CVS.^l

Adrenocorticotropine (ACTH) stimuleert primair de afgifte door de bijnier van cortisol en DHEA. DHEA heeft een anti-glucocorticoïde werking en speelt een rol in de modulatie van cortisol agonisme en versterking van het immuun systeem.^{li} Bij psychische en lichamelijke stress treedt normaal een 'metabole shift' van androgeen naar glucocorticoid productie op. Bij gezonde individuen is er na een ACTH stimulatie (stress) test daarom een verlaagde DHEA/cortisol ratio aantoonbaar, in tegenstelling tot patiënten met het CVS, terwijl ACTH wel de serum concentratie DHEA bij gezonde individuen en bij patiënten met het CVS in gelijke mate doet stijgen. Patiënten met het CVS lijken dus niet goed in staat te zijn tot een goede stress reactie met een daarbij behorende toename in cortisol productie.^{lii}

Overige endocriene verstoringen

Het thyrotrofine *releasing* hormoon (TRH) uit de hypothalamus stimuleert zowel de secretie van prolactine als thyroïd stimulerend hormoon (TSH) secretie uit de hypofyse. Dopamine uit de hypothalamus remt de productie en secretie van prolactine en TSH.

In het bloed van patiënten met het CVS zijn verhoogde serum concentraties (niet constant en ongecontroleerd) prolactine en TSH aangetoond, wat kan wijzen op een verminderde dopaminerge tonus in het CZS.^{liii} Prolactine en het GH zijn net als dopamine, dat de *precursor* van epinephrine en norepinephrine is, 'stress hormonen' en stimuleren het immuunsysteem.^{liv}

Groei wordt gemedieerd door somatomedines, insuline like growth factors (IGF-I&II) waarvan de productie wordt gecontroleerd door het GH. IGF-I bindt de insuline receptor met een lagere affiniteit dan insuline.

Een GH deficiëntie en het CVS hebben een aantal gemeenschappelijke kenmerken. Er is geen bewijs gevonden voor GH deficiëntie bij patiënten met het CVS.^{lv} Er zijn echter wel verstoringen in de GH- insuline like growth factor I (IGF-I) as aangetoond bij het CVS, maar de klinische relevantie van deze gestoorde GH homeostase is vooralsnog onduidelijk. Er is een verminderde GH secretie, na een insuline geïnduceerde hypoglycaemie en een lage nachtelijke GH secretie bij een verlaagde serum concentratie van het IGF-I aangetoond.^{lvi} Het

is dan ook allerminst duidelijk of de lage nachtelijke GH secretie een oorzaak of juist een effect van het CVS is.

Verstoorde neuroendocriene-immuun interacties

Bijnier insufficiëntie kan reactivatie van latente infecties, chronische immunologische disregulatie, verminderde functie NK cellen en NMH veroorzaken. Het is niet uitgesloten dat de verhoogde activiteit van het 2-5A synthetase/RNase L *pathway* en een verlaagde doorbloeding in de hersenstam, gevolgen van bijnier insufficiëntie zijn.^{lvii}

Er bestaat een relatieve regulatie resistentie van het immuun systeem voor het neuroendocriene systeem. Het effect van glucocorticoiden op T-cel proliferatie is significant verminderd bij CVS patiënten; in gezonde individuen remmen bèta 2-adrenerge agonisten de synthese van TNF alfa en stimuleren ze de synthese van IL 10 door monocyten. De regulatie van deze twee cytokines door bèta 2-adrenerge agonisten is verminderd in CVS patiënten.^{lviii}

Veel verstoringen van het immuun systeem bij patiënten met het CVS worden gemoduleerd door CZS-neuroendocriene-immuun interacties en stress. Deze interacties zijn van invloed op de replicatie/reactivatie van verscheidene virussen, waaronder latente herpesvirussen, die zowel het immuun systeem als het endocriene systeem kunnen beïnvloeden. Stress geassocieerde immuunmodulatie is van invloed op het toegenomen risico van infectie (en misschien wel kanker).^{lix} In tegenstelling tot het EBV, is een primaire infectie met het HHV-6 meer aannemelijk en waarschijnlijk een secundaire reactivatie van het HHV-6 in patiënten met het CVS, dat de chronische immuun disregulatie weerspiegelt.^{lx}

Tot slot

Er moeten nog veel stukken van deze gecompliceerde puzzel worden opgelost, maar alles in oenschouw genomen bestaat er belangrijke aanwijzingen dat het CVS niet 'in het hoofd' zit of verbeeld wordt. Er zijn op dit moment nog geen eenduidige diagnostische tests beschikbaar, maar de vooruitgang die met wetenschappelijk onderzoek geboekt wordt geeft artsen steeds meer instrumenten en materiaal voor het stellen van de diagnose CVS.

Referenties

- ⁱ Fukuda K., Straus S. E., Hickie I. *et al*, The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study, *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 953-59
- ⁱⁱ Bazelmans E., Vercoulen J. H., Swanink C. M., Fennis J. F. *et al*, Chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgie syndrome as recognized by GPs, *Fam. Pract.* 1999; 16 (6): 602-4
- ⁱⁱⁱ Manu P., Chronic fatigue syndrome: the fundamentals still apply, *Am. J. Med.* 2000; 108: 172-173
- ^{iv} Vercoulen J. H., Swanink C. M., Galama J. M., Fennis J. F. *et al*, The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: development of a model, *J. Psychosom. Res.* 1998 Dec; 45(6): 507-17
- ^v Prins J. B., Bleijenberg G., Bazelmans E., Elving L. D. *et al*, Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2001; 357: 841-47
- ^{vi} Sharpe M., Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: efficacy and implications, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 104S-109S
- ^{vii} Prins J. B., Bleijenberg G., Bazelmans E., Elving E. D. *et al*, Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial, *Lancet* 2001; 357: 841-47
- ^{viii} Ridsdale L., Godfrey E., Chalder T., Seed P. *et al*, Chronic fatigue in general practice: Is counselling as good as cognitive behaviour therapy? A UK randomised trial, *British Journal of General Practice* 2001; 51 (462): 19-24
- ^{ix} Bazelmans E., Bleijenberg G., Van der Meer J. W., Folgering H., Is physical decondition a perpetuating factor in chronic fatigue syndrome? A controlled study on maximal exercise performance and relations with fatigue, impairment and physical activity, *Psychol. Med.* 2001 Jan; 31(1): 107-14
- ^x Chaudhuri A., Behan W. M. H., Behan P. O. Chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the royal College of Physicians*, Edinburgh, 1998 (in press).
- ^{xi} Enbom M., Linde A. Evengard B., No evidence of active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6) or HHV-8 in chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Microbiology*, 2000 Jun; 38(6): 2457-2457.
- ^{xii} Ablasi D. V., Eastman H. B., Owen C. B., Roman M. M. *et al*, Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients, *Journal of Clinical Virology*, 2000 May; 16(3): 179-91
- ^{xiii} Reeves W. C., Stamey F. R., Black J. B., Mawle A. C. *et al*, Human herpesviruses 6 and 7 in chronic fatigue syndrome: a case-control study, *Clin. Infect. Dis.* 2000 Jul; 31(1): 48-52
- ^{xiv} Wallace H. L., Natelson B., Gause W., Hay J., Human Herpesviruses in chronic fatigue syndrome, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 1999 Mar; 6(2): 216-23.
- ^{xv} Swanink C. M., van der Meer J. W., Vercoulen J. H., Bleijenberg G. *et al*, Epstein-Barr virus (EBV) and the chronic fatigue syndrome: normal virus load in blood and normal immunologic reactivity in the EBV regression assay, *Clin. Infect. Dis.* 1995; 20(5): 1390-2
- ^{xvi} Evengard B., Schacterle R. S., Komaroff A. L., Chronic Fatigue Syndrome: new insights and old ignorance, *J. Intern. Med.* 1999; 246: 455-469
- ^{xvii} Schutzer S. E., Natelson B. H., Absence of *Borrelia burgdorferi*-specific immun complexes in chronic fatigue Syndrome, *Neurology* 1999; 53 (6): 1340-1

- ^{xviii} Swanink C. M., Stolk-Engelaar V. M., van der Meer J. W., Vercoulen J. H. *et al*, *Yersinia enterocolitica* and the chronic fatigue syndrome, *J. Infect.* 1998; 36 (3): 269-72
- ^{xix} Komaroff A. L., *The Biology of Chronic Fatigue Syndrome*, *American Journal of Medicine* 2000; 108: 169-171
- ^{xx} Whiteside T. L., Friberg D., *Natural Killer Cells and Natural Killer Cell Activity in Chronic Fatigue Syndrome*, *American Journal of Medicine* 1998; 105 (3A): 27S-34S
- ^{xxi} Swanink C. M., Vercoulen J. H., Galama J. M., Roos M. T. *et al*, *Lymphocyte subsets, apoptosis, and cytokines in patients with chronic fatigue syndrome*, *J. Infect. Dis.* 1996; 173 (2): 460-3
- ^{xxii} Evengard B., Schacterle R. S., Komaroff A. L., *Chronic Fatigue Syndrome: new insights and old ignorance*, *J. Intern. Med.* 1999; 246: 455-469
- ^{xxiii} Vojdani A., Choppa P. C., Lapp C. W., *Downregulation of RNase L inhibitor correlates with upregulation of interferon-induced proteins (2-5A synthetase and RNase L) in patients with chronic immune dysfunction syndrome*, *J. Clin. Lab. Immunolog.* 1998; 50 (1): 1-16
- ^{xxiv} Meirleir De K., Bisbal C., Campine I., Becker De P. *et al*, *A37kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome*, *Am. J. Med.* 2000 Feb; 108: 99-105
- ^{xxv} Van Houdenhove B., Vanthuyne S., Neerincx E., *Chronic fatigue syndrome*, *Am. J. Med.* 2000 Aug 15; 109 (3): 257-9
- ^{xxvi} Vojdani A., Lapp C. W., *Interferon-induced proteins are elevated in blood samples with chemically or virally induced chronic fatigue syndrome*, *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1999 May; 21(2): 175-202
- ^{xxvii} Lange G., Wang S., DeLuca J., Benjamin H. *et al*, *Neuroimaging in chronic fatigue syndrome*, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 50S-53S
- ^{xxviii} Rowe P. C., Calkins H., *Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome*, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 15S-21S
- ^{xxix} Tirelli U., Chierichetti F., Tavio M., Simonelli C. *et al*, *Brain Positron Emission Tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data*, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 54S-58S
- ^{xxx} Rowe P. C., Calkins H., *Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome*, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 15S-21S
- ^{xxxi} Poole J., Herell R., Ashton S., Goldberg J. *et al*, *Results of isoproterenol tilt table testing in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome*, *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (22): 3461-8
- ^{xxxii} De Becker P., Dendale P., De Meirleir K., Campine I. *et al*, *Autonomic testing in patients with chronic fatigue syndrome*, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 22S-26S
- ^{xxxiii} Soetekouw P. M., Lenders J. W., Bleijenberg G., Thien T. *et al*, *Autonomic function in patients with chronic fatigue syndrome*, *Clin. Auton. Res.* 1999; 9(6): 334-40
- ^{xxxiv} Evengard B., Schacterle R. S., Komaroff A. L., *Chronic fatigue syndrome: new insights and old ignorance*, *J. Intern. Med.* 1999; 246: 455-469
- ^{xxxv} Scott L., Medbak S., Dinan T. G., *The low-dose adrenocorticotropin test in chronic fatigue syndrome and in health*, *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 733-737
- ^{xxxvi} Altemus M., Dale J. K., Michelson D., Demitrack M. A. *et al*, *Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome*, *Psychoneuroendocrinology* 2001 Feb; 26(2):175-88

- ^{xxxvii} Demitrack M. A., Neuroendocrine Aspects of chronic fatigue syndrome, *Am. J. Med.* 1998; 105 (3A): 11S-14S
- ^{xxxviii} Neeck G., Crofford L. J., Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome, *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 2000 Nov; 26(4): 989-1002
- ^{xxxix} Crofford L. J., The hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome, *Z. Rheumatol.* 1998; 57 Suppl. 2: 67-71
- ^{xl} Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K., Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome, *Am. J. Medicine* 1998; 105 (3A): 35S-42S
- ^{xli} Cleare A. J., Heap E., Malhi G. S., Wessely S. *et al*, Low-dose hydrocortison in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial, *Lancet* 1999; 353: 455-8
- ^{xlii} McKenzie R. O'fallon A., Dale J. *et al*, Low-dose hydrocortison for treatment of chronic fatigue syndrome: results of a placebo controlled study of its efficacy and safety, *JAMA* 1998; 280: 1061-66
- ^{xliii} Baschetti R., Chronic fatigue syndrome: a form of Addison disease, *Journal of internal medicine* 2000; 247: 737-9
- ^{xliv} Baschetti R., Fibromyalgie, chronic fatigue syndrome, and Addison disease, *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 2481
- ^{xlv} Heim C., Ehlert U., Hellhammer D. H., The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress related bodily disorders, *Psychoneuroendocrinology* 2000, 25 (1); 1-35
- ^{xlvi} Scott L., Dinan T., Urinary cortisol excretion in chronic fatigue syndrome, in depression, and in health, *Journal of Affective disorders* 1998; 47: 49-54
- ^{xlvii} Scott L., Medbak S., Dinan T. G., The low-dose adrenocorticotropin test in chronic fatigue syndrome and in health, *Clinical Endocrinology* 1998; 48: 733-737
- ^{xlviii} Scott L., Salahuddin F., Cooney J., Svec F. *et al*, Differences in adrenal steroid profile in chronic fatigue syndrome, depression and in health, *J. Affect. Disord.* 1999 Jul; 54(1-2): 129-37
- ^{xlix} Desein P. H., Shipton E. A., Hydrocortisone and chronic fatigue syndrome, *Lancet* 1999 May 8; 353(9164): 1618
- ^l Kuratsune H., Yamaguti K., Sawada M., Kodate S. *et al*, Dehydroepiandrosterone sulfate deficientie in chronic fatigue syndrome, *Int. Mol. Med.* 1998 Jan; 1(1): 143-6
- ^{li} Clerici M., Trabattoni D., Piconi S., Fusi M. *et al*, A possible role for cortisol/anticortisols in the progression of human immunodeficiency virus, *Psychoneuroendocrinology* 1997; 22 (suppl. 1): 27-31
- ^{lii} Scott L., Svec F., Dinan T., A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects, *Psychiatry Res* 2000 Dec 4; 97(1): 21-8
- ^{liii} Moorkens G., Berwaerts J., Wynants H., Abs R., Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome, *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000 Jul; 53(1): 99-106
- ^{liv} Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K., Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome, *Am. J. Medicine* 1998; 105 (3A): 35S-42S
- ^{lv} Cleare A. J., Sookdeo S. S., Jones J., O'Keane V. *et al*, Integrity of growth hormone/insulin like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000 Apr; 85(4): 1433-9

^{lvi} Berwaerts J., Moorkens G., Abs R., Secretion of growth hormone in patients with chronic fatigue syndrome, Growth Horm. IGF Res. 1998 Apr; 8 suppl. B: 127-9

^{lvii} Baschetti R., Chronic fatigue syndrome: a form of Addison disease, Journal of internal medicine 2000; 247: 737-9

^{lviii} Kavelaars A., Kuis W., Knook L., Sinnema G., Heijnen C. J., Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome, J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000 Feb; 85(2): 692-6

^{lix} Glaser R., Kiecolt-Glaser J. K., Stress-associated immune modulation: relevance to viral infections and chronic fatigue syndrome, Am. J. Medicine 1998; 105 (3A): 35S-42S

^{lx} Evengard B., Schacterle R. S., Komaroff A. L., Chronic Fatigue Syndrome: new insights and old ignorance, J. Intern. Med. 1999; 246: 455-469