

Millions Missing Finlandin suomentama

<https://www.meaction.net/2019/06/12/meaction-releases-an-updated-me-research-summary/>

MEAction

tutkimustiivistelmä 2019

MEActionin tutkimustiivistelmän on arvioinut:

metabolia & mikrobiomi: Dr. Christopher Armstrong

verenkiertoelimistö & autonominen hermosto: Dr. Betsy Keller, Dr. Caroline Elizabeth

neuroendokriininen järjestelmä: Dr. Jarred Younger, Paulita Lara

immunologia: Dr. Rochelle Joslyn

yleinen arviointi: Beth Mazur

Suomennoksen on tehnyt vapaaehtoiset ME-potilaat,

MEAction ja yllä olevat asiantuntijat eivät vastaa suomennoksesta.

yleistä tietoa

Myalginen enkefalomyeliitti on kompleksinen krooninen sairaus joka vaikuttaa useaan kehon järjestelmään. Vaikka tutkimuksen ja kliinisen hoidon rahoituksen puute on edelleen vakava huolenaihe, ME-potilaiden neurologisten-, immuuni- ja energia-aineenvaihduntajärjestelmien toimintahäiriöitä käsittelevän kirjallisuuden määrä kasvaa koko ajan. Olemme laatineet tiiviin yhteenvedon ME -aiheisista tutkimuksista viimeisen kymmenen vuoden ajalta.

IOM raportti, 2015

Myalgisen enkefalomyeliitin / Kroonisen väsymysoireyhtymän uudet näkymät: Sairausten uudelleen määrittely on kirjallisuuskatsaus jonka on toteuttanut Yhdysvaltain kansallinen lääketieteellinen akatemia (the National Academies of Medicine). Asiantuntijapaneeli arvioi siinä yli 9 000 erillistä tutkimusta ja päätyi lopputulokseen että ME/CFS on multi-systeeminen sairaus, jota usein edeltää immuniteetin heikkeneminen.

metabolia

Tietyt metaboliareitit ovat ylliedustettuina verrattuna terveisiin verrokkeihin. Saattaa olla, että hypometabolia on yleinen malli ME -potilailla.

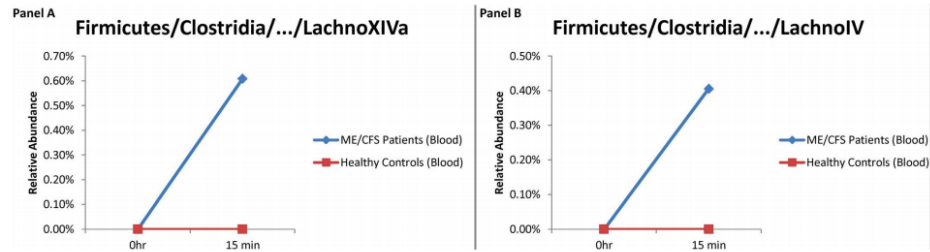
- **Aminohappometabolia** - [Fluge ja Mella \(2016\)](#) ja [Armstrong et al. \(2015\)](#) havaitsivat poikkeavuuksia ME-potilaiden solutason energiantuotannossa kuten aminohappojen lisääntyntä kulutusta sokereihin nähden. Kummassakin tutkimuksessa mahdollisena syynä pidettiin glykolyysin eli hiilihydraatteja ja sokereita pilkkovan reaktion häiriöitä. Normaaliin solujen liottaminen potilaan seerumissa aiheutti niille saman aineenvaihdunnan poikkeavuuden kuin potilaan soluissa.
- **Hidastunut soluaineenvaihdunta** - [Naviaux et al. \(2016\)](#) havaitsi hidastunutta aineenvaihduntaa ilmentäviä aineenvaihduntatuotteita ME-potilailla kuten myös [Armstrong \(2017b\)](#). Naviaux et al. havaitsi myös muutoksia merkittävässä solukalvon yhdisteissä kuten sfingolipideissä ja kolesterolissa.
- **Rasvahappojen käsittely** - Tutkimukset [Germain et al. \(2017\)](#) ja Nagy-Szakal et al. (2017 & 2018) vahvistavat rasvahappoaineenvaihdunnan säätelyhäiriön ME-potilailla. Lisäksi [Germain et al. \(2018\)](#) havaitsi 14 aineenvaihduntatuotetta, jotka olivat merkittävästi muuttuneet ME-potilailla kuten korkeat hemitasot, alhainen cAMP eli proteiinien soluissa aktivoimiseen tarvittava toinen lähetti ja useita ketoosiin eli rasvojen hajoamiseen soluissa sokerien sijaan liittyviä molekyylejä.

mikrobiomi

Useissa kohorteissa ME-potilailta on löydetty epänormaaleja mikrobipopulaatioita. Muuttunut mikrobiomi voi vaikuttaa metaboliareittejä muuttavaan ns. host metabolismiin, mikä voi johtaa mikrobiston tasapainon häiriöön eli dysbioosiin ME-potilailla.

- **Muutokset suoliston bakteereissa** - Cornellin ryhmä ([Giloteaux, 2016](#)) vahvisti aikaisemmat tutkimustulokset, joiden mukaan ME-potilailla on erilainen suolistobakteeristo kuin terveillä. Tiettyjä bakteereja kuten firmikuutteja ja Bacteroides-suvun bakteereja on enemmän kuin terveillä. Giloteaux et al. havaitsi myös mikrobien translokaatiota ja bakteerien siirtymistä suolesta verenkiertoon. [Mandaro et al. \(2018\)](#) havaitsi ME-potilailta normaalia suuremman määrän tulehdustilaan yhdistettyjä eukaryoottisia organismeja, mikä mahdollisesti viittaa heikentyneeseen immunitettiin.
- **Rasituksen jälkeiset patogeenit veressä** - [Shukla et al. \(2015\)](#) havaitsi, että 15 minuuttia liikuntasuorituksen jälkeen otetuissa verinäytteissä ME-potilaiden bakteerit erosivat terveiden verrokien bakteereista. Lisäksi tiettyjen bakteerien määrä kasvoi verenkierron vain ME-potilailla. Ainakin viisi eri tutkimusta

osoittavat, että ME-potilailla on epänormaaleja määriä Clostridium-suvun bakteereja ([Armstrong \(2017a\)](#), [Frémont, Coomans, Massart, & De Meirlier \(2013\)](#), [Nagy-Szakal et al. \(2017\)](#), [Nagy-Szakal et al. \(2018\)](#); [Shukla et al. \(2015\)](#)).



([Chukla et al. 2015 --Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome \(ME/CFS\)](#))

- **Mikrobiomi ja metabolismi** - [Armstrong et al. \(2017b\)](#) havaitsi, että ME-potilailla on terveitä enemmän lyhytketjuisia SCFA-rasvahappoja, jotka ovat mikrobiaineenvaihdunnan tuote, sekä mahdollisesti suolistobakteerien epätasapainosta johtuen hidastunut aineenvaihdunta. Kohonneet SCFA-tasot saattavat selittää mahdollista yhteyttä suolistodysbioosiin ja mikrogli-aktivaation välillä. Edellisessä osassa kuvatus mukainen riippuvuus aminohappoihin energiantuotannossa vähentää käytettävissä olevaa poolia proteiinien muodostamiseksi suolistossa, mikä voi johtaa ruoansulatusentsyymien ja musiinien tuotannon vähenemiseen. Sulamaton ravinto saattaa muuttua sen sulattamiseen kykenevien mikrobien kuten firmikuuttien ravinnoksi, mikä saattaa johtaa dysbioosiin [Armstrong et al. \(2017b\)](#). Nagy-Szakal et al. (2017 & 2018) tutkimuksen mukaan ME-potilailla on epätasapainoinen suolistofloora.

verenkiertoelimistö & autonominen hermosto

ME-potilailla on todettu mitattavissa olevia muutoksia niin verenkiertoelimistössä kuin autonomisessa hermostossa. Useissa tutkimuksissa on todettu madaltunut verivolyymi ja verenkierto, ongelmia sykkeen ja verenpaineen säätelyssä, matalampi maksimaalinen hapenottokyky raskuustestin aikana sekä kykenemättömyys toistaa raskuusta peräkkäisinä päivinä.

PERUSTASO / LEVOSSA:

- [Newton et al. \(2016\)](#), [Miwa & Fujita \(2011\)](#) ja [van Campen, Rowe & Visser \(2018\)](#) havaitsivat ME-potilailla normaalia **vähäisemmän verivolyymin**. Newtonin tutkimus toteaa ettei tämä liity sairauden kestoon ja siksi on

epätodennäköistä että alentunut verivolyymi johtuisi kunnon heikentymisestä. Van Campenin ryhmä (2018) ryhmä selvitti että alentunut verivolyymi on yhteydessä ortostaattiseen intoleranssiin.

- **Ortostaattinen intoleranssi tai epätavalliset sykkeen ja verenpaineen muutokset** seistessä ovat yleinen oire ME:ssä. [Miwa et al. \(2017\)](#) havaitsi nestetasapainoa säätelevien hormonien eli reniini-angiotensiinijärjestelmän säätelyhäiriön, mikä voi osittain selittää matalan verivolyymien ja ortostaattisen intoleranssin ME:ssä. Vuoden 2018 tutkimuksessa [Miwa et al.](#) havaitsi, että 91 % ME-potilaista on ortostaattinen intoleranssi ja että hieman alle puolet tutkituista ei kyennyt suoriutumaan 10 minuutin pystyasennon sietokokeesta.
- [Van Campen et al. \(2018\)](#) havaitsi, että ME-potilailla on terveisiin verrattuna **matalampi minuuttitilavuus (CO) ja iskutilavuus (SV)** kallistuskokeen eli ortostaattisen intoleranssin diagnosoimiseen käytettävän standarditestin aikana. Tulokset erosivat terveiden ja ME-potilaiden välillä mutta eivät lievistä, keskivaikeasta tai vaikeasta ME:stä kärsivien ME-potilaiden välillä, joten on epätodennäköistä, että eroavaisuudet johtuisivat kunnon heikentymisestä (dekonditointi).
- Useat tutkimukset ovat havainneet **muutoksia sydämen sykkeen ja verenpaineen vaihtelussa** ME- ja CFS-potilailla, myös unen aikana ([Boneva et al. \(2007\)](#), [Hurum, Sulheim, Thaulow & Wyller \(2010\)](#), [Meeus et al. \(2013\)](#), [Togo & Natelson \(2013\)](#))

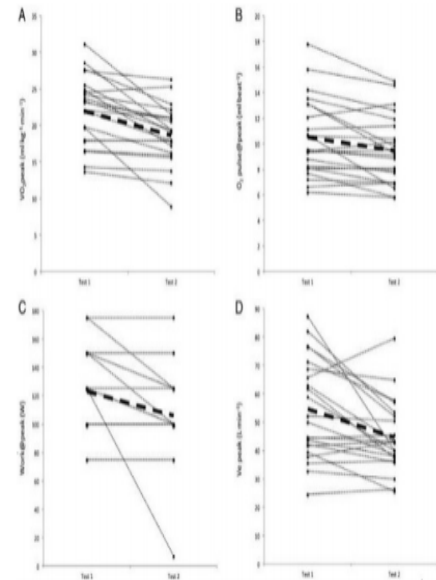
RASITUKSEN JÄLKEEN:

- Niin [Neary et al. \(2008\)](#) kuin [Peterson et al. \(1994\)](#) havaitsivat ME-potilailla **alentunutta veren virtausta aivoihin ja sydämeen.**
- ME-potilailla on havaittu **hapen määrän vähenemistä hemoglobiinissa** ([Miller et al., 2015](#)) sekä vähentynyttä hapen käyttöä kaksipäiväisen rasisitestin toisena päivänä ([Jones et al. \(2012\)](#), [Keller, Pryor & Giloteaux \(2014\)](#)).
- ME-potilailla on todettu **eroavaisuuksia maksimaalisessa hapenottokyvyssä**, mitkä eivät selity fyysisen aktiivisuuden puutteesta / kunnon heikentymisestä (dekonditoinnista) ([Vermeulen & Vermeulen van Eck, 2014](#)).
- Merkittäviä **eroavaisuuksia hapenottokyvyssä** kaksi-päiväisessä rasisitus-EKG:ssä MS-potilaiden, ME-potilaiden ja terveiden kontrollien välillä ([Hodges, Nilsen & Baken, 2017](#)).

- **Sykkeen palautumisen alentumista** on havaittu ME-potilailla yksipäiväisen raskitus-EKG:n jälkeen ([Moneghetti et al., 2018](#)).

On huomioitava, että raskitustestitutkimukset on suoritettu lievän ja keskivaikean sairausasteen ME-potilailla. Vaikean asteen potilaat ovat kykenemättömiä liikkumaan. Metaboliala mitataan hengityslaitteiden avulla testauksen aikana. Lisätietoja energia-aineenvaihdunnasta voidaan kerätä laskimo- tai valtimoverestä testin aikana otettujen näytteiden avulla. Raskitus-EKG on objektiivinen mittari, jota potilas ei voi "huijata" alisuoriutumalla.

Kellerin tutkimus osoittaa eron ME/CFS-potilaan toiminnoissa ensimmäisen päivän raskitustestissä versus seuraavana päivänä, 24h tunnin päästä, toistetussa testissä ([Keller et al., 2014 -- Inability of myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2 peak indicates functional impairment](#))



- **Raskituksen jälkeinen geenin ilmentyminen** - [Light et al., 2009](#) : Lightin ryhmä havaitsi erilaisen geenifunktion potilaissa raskituksen jälkeen vastustuskykyyn, metaboliaan ja hermostoon liittyvillä geneeilla. Muun muassa sydämen toimintaa, solukuolemaa ja tulehdusta säätelevät geenit ilmenivät ME-potilailla terveitä voimakkaammin. ME-potilaiden täytynee ponnistella huomattavasti terveitä enemmän samoja asioita tehdessään. Lisäksi vaikuttaa siltä, että geenit ilmenevät ME-potilailla huomattavasti terveitä enemmän ponnisteltaessa tai tunnettaessa kipua.
- **Kaksipäiväinen raskitus-EKG ja maksimaalinen hapenotto (VO2) - Snell et al. (2013), Keller et al. (2014) ja Vermeulen & Vermeulen (2014)**: Raskituksen jälkeistä huonovointisuutta (PEM, Post-exertional malaise) tai kaikkien oireiden pahenemista raskituksen jälkeen ja pitkittynyttä palautumista pidetään ME/CFS:n merkittävimpana oireena. Potilaat eivät kuitenkaan aina koe PEM-oireita samantien, vaan kunto saattaa "romahtaa" vasta esimerkiksi kahdeksan, 24 tai 48 tunnin viiveellä suorituksesta.

[Snell et al. \(2013\)](#) havaitsi, että yksittäisessä raskitustestissä ei ilmennyt merkittäviä eroja ME-potilaiden ja terveiden välillä. Sen sijaan toisessa 24 tunnin päästä suoritettussa testissä ilmeni merkittäviä poikkeavuuksia hapen käytössä ja suorituskävyssä. Myös [Keller \(2014\)](#) havaitsi merkittäviä eroja seuraavana päivänä toistetussa testissä.

[Vermeulen et al. \(2014\)](#) vertaili vähän liikkuvia terveitä, jotka olivat aktiivisia alle tunnin viikossa, ME-potilaisiin osoittaakseen, etteivät havainnot selity pelkästään vähäisellä liikkumisella ja siten kunnon heikentymisellä (deconditioning). ME-potilaiden veri luovutti hiussuonien läpi kulkiessaan (O2 extraction) alle puolet hapestä verrattuna vähän liikkuvien terveiden hiussuoniin verrattuna.

Kaksipäiväistä rasitus-EKG:tä voidaan käyttää objektiivisesti tunnistamaan PEM eli ME-sairauden merkittävin oire.

- **PACE-tutkimus ja sen kumoaminen** - PACE-tutkimuksessa liikunnan asteittainen lisääminen ME/CFS:ssä julistettiin toimivaksi. Potilaat, tutkijat ja klinikot suhtautuivat väitteeseen skeptisesti, koska Yhdysvaltain kansallinen lääketieteellinen akatemia (IOM/NAM) kuvailee rasitusintoleranssin yhdeksi ME-sairauden muista sairauksista erottavaksi piirteeksi.

Tutkimuksesta tunnistettiin useita ongelmia. Mikä merkittävintä, alkuperäiset laatijat eivät havainneet seurannassa mitään eroa alkuperäisten osallistujien aktiivisuustasoissa ([Sharpe et al., 2015](#)) ja jopa yksittäiset ensin edistyneet ME-sairaajat eivät voineet paremmin enää muutaman kuukauden kuluttua. Samankaltainen FINE-tutkimus päättyi pitkän ajan seurannassa samaan nollatulokseen ([Wearden et al., 2010](#)). Tiedejulkaisu Lancet ei ole vielä vetänyt tutkimusta takaisin, mutta [PLOS ONE merkinnyt sen](#) ja [ilmaissut siitä huolensa](#). AHRQ epäilee todisteita asteittaisen liikunnan (GET, graded exercise therapy) ja kognitiivisen käyttäytymisterapian (CBT, cognitive behavioral therapy) käytöstä ME-potilaille. Vuonna 2018 Yhdysvaltojen tartuntatautien valvonta- ja ehkäisykeskukset (CDC) poisti sivuiltaan suosituksensa GET:istä ja CBT:stä hoitomuotoina ME-sairauteen.

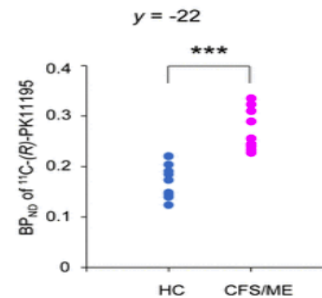
Racienellon Virology Blogissa on ollut useita artikkelisarjoja, jotka ovat käsitelleet PACE-tutkimuksen virheitä erityisesti David Tullerin artikkelisarja [Trial by Error](#). The Journal of Health Psychology on julkaissut sarjan [PACE-tutkimuksesta pyydetyistä asiantuntijalausunnnoista](#).

neuroendokriininen järjestelmä

Maailman terveysjärjestö WHO määrittelee ME:n keskushermoston sairaudeksi. Monet sairauden keskeisimmistä oireista ovat neurologisia.

- **Lisääntynyt kammiolaktaatti** - Mathew et al., [2009](#), [2010](#), [2012](#), [2017](#): Useat kuvantamistutkimukset osoittavat ME-potilailla lisääntynyttä [kammiolaktaattia](#) verrattaessa useisiin eri kontrolliryhmiin. Tämä on merkittävä huomio, koska laktaattia muodostuu soluissa, kun hapestä on puutetta. Tämä saattaa olla seurausta ME-potilaiden heikosta veren virtauksesta.

- **Neuroinflammaatio** - [Nakatomi et al. \(2014\)](#) suoritti kuvantamistutkimuksen käyttäen ¹¹C-(R)-PK11195:ää eli markkeria mikrogli- ja astrosyyttiaktivaatiosta. ME-potilaiden ¹¹C-(R)-PK11195-tasot olivat 1,5-3 kertaa korkeammat kuin terveillä. Lisäksi mitatut tasot olivat suhteessa ME-potilaan oireiden vakavuuteen.



(oikealla: [Nakatomi et al., 2014 -- Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-\(R\)-PK11195 PET Study](#) : BPND of ME/CFS patients versus healthy controls)
[Encephalomyelitis: An ¹¹C-\(R\)-PK11195 PET Study](#) : BPND of ME/CFS patients versus healthy controls)

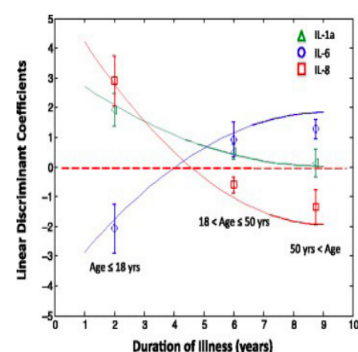
- **Aivojen muutokset MRI-kuvauksessa:** [Shan et al. \(2016\)](#) havaitsi, että aivojen valkean aineen (WMV) määrä oli vähentynyt joissakin aivojen osissa ja että aivojen harmaan aineen (GMV) määrä oli taas kasvanut toisissa. Muutoksien määrä oli suhteessa ME-potilaan oireisiin. Myös [Puri et al., \(2012\)](#) havaitsi 3T MRI-kuvantamisessa, että harmaan ja valkean aivomassan määrä oli vähentynyt aivojen osissa, jotka säätelevät muistia ja näköä sekä suunniteltua ja toteutunutta toimintaa. ME-potilaiden oireisiin kuuluvat esimerkiksi heikentynyt muisti ja nähdyn käsittäminen sekä eroavaisuudet suunnittelun ja toteutuneen toiminnan välillä.
- **Rasituksen jälkeiset poikkeavuudet MRI-kuvauksessa** - [Cook et al. \(2017\)](#) ja [Staud et al. \(2018\)](#): Cook havaitsi, että ME-potilailla ja terveillä oli samanlaiset fysiologiset vasteet ensimmäisessä rasituskokeessa. ME-potilaat eivät voineet toistaa terveiden ponnisteluja ja tunsivat enemmän kipua ja väsymystä rasituksessa. Seuraavaksi testattiin ME-potilaiden ero terveisiin verrattuna rasituksen jälkeisessä tilassa muilla tehtävillä. ME-potilaat suoriutuivat rasituksen jälkeen huomattavasti terveitä huonommin vaativista tiedollisista tehtävistä. Suorituksen heikkeneminen on suhteessa muutoksiin MRI-kuvantamisessa. Staud havaitsi, että vaikka ME-potilailla ei näkynyt lepotilassa serebaalisessa perfuusiassa eli verenvirtauksessa aivoihin eroa terveisiin, ME-potilaat osoittivat merkittävää perfuusion laskua fyysisen rasituksen jälkeen.
- **ME ja MS-tauti (multipeliskleroosi)** - [Jain et al. \(2017\)](#): ME-potilailla havaittiin olevan vakavampia kognitio- ja unihäiriöitä kuin MS-potilailla poikittaistutkimuksella, jossa oli noin 400 Iso Britannian ME/CFS-biopankin osallistujaa.
- **Glukokortikoidireseptorit** - [de Vega et al. \(2017\)](#) (2018a) (2018b): ME-potilailla havaittiin glukokortikoidireseptorien toiminnan dysregulaatio. Vaikka glukokortikoidit ovat perifeerissä kudoksissa anti-inflammatorisia, ne voivat olla tulehduksellisia keskushermostolle. Lisääntynyt herkkyys glukokortikoidien syötölle voi vahvistaa vaikutusta ME-potilailla.
- **Katsaus** - [VanElzakker et al. \(2019\)](#) on laatinut hyödyllisen katsauksen aivokuvantamismenetelmiin ja ja sytokiinitutkimuksiin ME-potilailla.

immunologinen

Tähän mennessä ei ole onnistuttu löytämään yksittäistä ME-sairauden aiheuttajaa. On kuitenkin näyttöä siitä, että ME voi alkaa sille alttiilla yksilöllä esimerkiksi viruksen kuten epstein-barr-viruksen tai muiden herpesvirusten taikka echoviruksen, coxsackieviruksen tai muiden enterovirusten laukaisemana ([Institute of Medicine, 2015](#)). ME/CFS voi myös ilmetä jonkin tartuntataudin yhteydessä, mikä yhdistää sairauden tartuntatauteihin. Monilla ME-potilailla sairaus on ilmennyt jonkin tartuntataudin jälkeen. Useat tutkimukset osoittavat, että sytokiinit eli immuunipuolustukseen vaikuttavien solujen erittämät aineet ovat erilaisia ME-potilailla ja terveillä.

- **Epstein-Barr tutkimukset** - [Halpin et al. \(2017\)](#) ja [Lerner et al. \(2012\)](#) havaitsivat ME-potilailla korkeita määriä vasta-aineita epstein-barr-viruksen (ihmisen herpesvirus 4) ja muiden herpesviruksien tuottamille entsyymeille. Lernerin mukaan vasta-aineiden korkeammat tasot ovat suhteessa potilaiden kuvaaman uupumuksen kanssa, mikä viittaa kuumeoireiden voivan johtua aktiivisen immuunipuolustuksen reaktiosta. Tämä on ristiriidassa teorian kanssa, jonka mukaan ”yliaktiivinen” immuunijärjestelmä aiheuttaa sairauden.
- **Sytokiinitutkimukset** - Useiden tulehdukselliseen vasteeseen liittyvien sytokiinin määrän on todettu olevan poikkeuksellisen korkea ME-potilaiden seerumissa. [Hornig et al., 2015](#) ja [Russell et al., 2016](#) havaitsivat, että ME-sairauden alkuvaiheeseen liittyy tulehdustila ja myöhempään vaiheeseen immuunijärjestelmän heikentynyt tila. [Montoya et al., 2017](#) havaitsi sytokiinin määrän olevan suhteessa sairauden vaikeusasteen kanssa. [Moneghetti et al., 2018](#) havaitsi, että ME-potilaiden sytokiinit poikkesivat merkittävästi vähän liikkuvien vastaavista yksipäiväisen rasitus-EKG-testin jälkeen.

Oikeallat: Russell et al., 2016 – [Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immunebaseline](#). Patterns of cytokine expression over disease progression



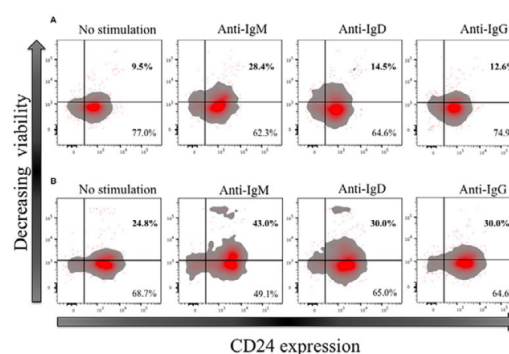
- **Tappajasolut** - Tappajasolut ovat valkosoluja, jotka taistelevat syöpää ja virusinfektioita vastaan. [Strayer et al. \(2015\)](#) havaitsi, että 17 tappajasolujen toimintaa tutkivassa tutkimuksessa 15 tutkimuksessa havaittiin, että tappajasolut toimivat heikommin ME-potilailla verrattuna terveisiin. Myös [Rivas et al., 2018](#) ja [Fletcher et al., 2010](#) havaitsivat merkittävän eron tappajasolujen toiminnassa ME-potilaiden ja terveiden välillä. Rivas et. al.:n mukaan

ME-sairauteen tartuntataudin yhteydessä sairastuneiden tappajasolujen määrä on muita matalampi. [Huth et al. \(2014\)](#) ja [Brenu et al. \(2014\)](#) havaitsivat molemmat lisääntyneen degranulaation eli prosessin, jossa tappajasolut vapauttavat solumyrkkyä tuhotakseen kohdesolujaan eli syöpäsoluja tai jonkin tartunnan saaneita soluja. Brenu havaitsi lisäksi heikon granzyme b - entsyymin eli tappajasolujen erittämän ja niiden kohdesoluissa solukuolemaa aktivoivan entsyymin aktiivisuuden sekä lisääntyneen tappajasolujen CD57-reseptoriproteiinin ilmenemisen.

- **Ionikanavat** - Nguyen et al. ([2016a](#); [2016b](#)) havaitsi, että ME-sairauteen liittyy TRPM3-ionikanavien (transient receptor potential melastatin subfamily 3) heikko ilmeneminen. TRPM3-ionikanavat ovat välttämättömiä immuunipuolustuksen solujen toiminnalle, joten niiden heikko ilmeneminen saattaa osaltaan selittää tappajasolujen heikkoa toimintaa.
- **T-solut** - [Curriu kollegoineen \(2013\)](#) havaitsivat korkeita T-solujen heikentyneestä toiminnasta kertovien PD-1- ja CD95-markkereiden tasoja. Sekä [Ono et al., 2017](#) että [Rivas et al., 2018](#) havaitsivat T-säätelijäsolujen eli T-solujen määrää säätelevien solujen alhaisen määrän ME-potilailla. Rivasin mukaan lisäksi T-tappajasolujen määrä on suhteessa ME-potilaan oireiden vakavuuden kanssa. [de Vega et al., 2018a](#); Nguyen et al. [2016a](#); [2016b](#); ja [Schlauch et al., 2016](#) ovat havainneet T-solujen epänormaaliin säätelyyn liittyvän geenimarkkerin ME-potilailla.
- **B-solut** - [Bradley et al., 2013](#) ja [Ono et al., 2017](#) havaitsivat, että ME-potilailla on runsaasti muistisoluiksi erilaistumattomia B-imusoluja. [Mensah et al. \(2018\)](#) havaitsi B-soluissa muutoksia, jotka liittyvät heikkoon eloonjäämiseen ja tarjoavat todisteita immuunijärjestelmän epänormaalista aineenvaihdunnasta.
- **Muuttuneet immuunivasteet tulehdustilassa** - [Lerner et al., 2012](#) ja monet muut tutkimusryhmät ovat havainneet ME-potilailla muuttuneita immuunivasteita tulehdustilassa verrattuna terveisiin esimerkiksi EBV-spesifien B- ja T-solujen heikkoja muistivasteita.
- **Autoimmuunisairauksiin liittyviä vasta-aineita koskevat tutkimukset** - Useat tutkimukset ovat havainneet autoimmuunisairauksien piirteitä ME/CFS-sairaudessa:
 - Anti-cholinergic muscarinic antibodies ([Loebel et al., 2016](#))
 - Anti-B-adrenergic antibodies ([Loebel et al., 2016](#))
 - antiserotoniinivasta-aineet ([Maes et al., 2013](#))
 - Anti-PAnti-human γ (phosphatidylinositol) antibodies ([Maes et al., 2007](#))
 - nuclear dUTPase ([Halpin et al., 2017](#))

Yhdessä, pienen otannan tutkimuksessa ([Scheibenbogen. 2018](#)) havaittiin, että autoimmuunisairauksiin liittyvien vasta-aineiden poistaminen (immunoabsorption) johti oireiden pysyvään helpottamiseen valtaosalla tutkimukseen osallistuneista ME-potilaista.

(Right: B cells from people with ME before and after stimulation, [Mensah et al. 2018](#)).



lähdeluettelo:

1. Armstrong, C. W., (2017a) Metabolomics reveals the relationship between the host and the gut in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (PhD thesis). Retrieved from: <https://minerva-access.unimelb.edu.au/handle/11343/207960>
2. Armstrong, C.W., McGregor, N.R., Lewis, D.P., Butt, H.L., & Gooley, P.R. (2015). Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in chronic fatigue syndrome patients. *Metabolomics*, 11(6): 1626-1639.
3. Armstrong, C. W., Mcgregor, N. R., Lewis, D. P., Butt, H. L., & Gooley, P. R. (2017b). The association of fecal microbiota and fecal, blood serum and urine metabolites in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Metabolomics*, 13(1). doi:10.1007/s11306-016-1145-z
4. Baraniuk, J.N. (2017). Chronic fatigue syndrome prevalence is grossly overestimated using Oxford criteria compared to Centers for Disease Control (Fukuda) criteria in a U.S. population study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 1(16): <http://dx.doi.org/10.1080/21641846.2017.1353578>.
5. Barnden, L.R., Crouch, B., Kwiatek, R., Burnet, R., and Del Fante, P. (2015). Evidence in chronic fatigue syndrome for severity-dependent upregulation of prefrontal myelination that is independent of anxiety and depression. *NMR in Biomedicine*, 28(3) 404-413. DOI: 10.1002/nbm.3261
6. Barnden, L.R., Kwiatek, R., Crouch, B., Burnet, R., and Del Fante, P. (2016). Autonomic correlations with MRI are abnormal in the brainstem vasomotor centre in Chronic Fatigue Syndrome. *NeuroImage: Clinical*, 11. 530-7. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.03.017>
7. Boneva RS, Decker MJ, Maloney EM, Lin JM, Jones JF, Helgason HG, Heim CM, Rye DB, Reeves WC. (2007). Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Auton Neurosci.*, 137(1- 2):94-101. Epub 2007 Sep 12. PubMed PMID: 17851136.
8. Bradley, A. S., Ford, B. and Bansal, A. S. (2013), Altered functional B cell subset populations in patients with chronic fatigue syndrome compared to healthy controls. *Clin Exp Immunol*, 172: 73–80. doi:10.1111/cei.12043
9. Brenu, E.W., Huth, T.K., Hardcastle, S.L., Fuller, K., Kaur, M., Johnston, S., Ramos, S.B., Staines, D.R., Marshall-Gradisnik, S.M. (2014). Role of adaptive and innate immune cells in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *INTERNATIONAL IMMUNOLOGY*, 26(4): 233–242. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxt068>

10. Brown, A. E., Jones, D. E., Walker, M., & Newton, J. L. (2015). Abnormalities of AMPK Activation and Glucose Uptake in Cultured Skeletal Muscle Cells from Individuals with Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE*, 10(4),. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0122982>
11. Burgess, M. and Chalder, T. (2004). PACE manual for therapists, Version 2. Retrieved from: <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/images/pdfs/3.cbt-therapist-manual.pdf>
12. Cambras, T., Castro-Marrero, J., Zaragoza, M. C., Díez-Noguera, A., & Alegre, J. (2018). Circadian rhythm abnormalities and autonomic dysfunction in patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis. *Plos One*, 13(6). doi:10.1371/journal.pone.0198106
13. Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., ... Stevens, S. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*, 270(4), 327–338. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x>
14. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. (2003). Myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 11(1): 7–36. http://doi.org/10.1300/J092v11n01_02
15. Chu, L., Valencia, I. J., Garvert, D. W., & Montoya, J. G. (2018). Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *Plos One*, 13(6). doi:10.1371/journal.pone.0197811
16. Cook DB, Light AR, Light KC, Broderick G, Shields MR, Dougherty RJ, Meyer JD, VanRiper S, Stegner AJ, Ellingson LD, Vernon SD. (2017). Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 62 : 87-99. doi: 10.1016/j.bbi.2017.02.009. Epub 2017 Feb 17. PubMed PMID: 28216087.
17. Curriu, M., Carrillo, J., Massanella, M., Rigau, J., Alegre, J., Puig, J., ... Blanco, J. (2013). Screening NK-, B- and T-cell phenotype and function in patients suffering from Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 11, 68. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-11-68>
18. Daly, B. (2015). Request for information under the Freedom of Information Act 2000 ("the Act") [Letter written December 11, 2015 to James Coyne]. Retrieved July 23, 2017, from <https://dl.dropboxusercontent.com/u/23608059/PACE%20F32515%20-%20Prof.%20James%20Coyne%20-%20Response-2.pdf>
19. De Vega, W. C., Erdman, L., Vernon, S. D., Goldenberg, A., & McGowan, P. O. (2018a). Integration of DNA methylation & health scores identifies subtypes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Epigenomics*, 10(5), 539-557. doi:10.2217/epi2017-0150
20. De Vega, W. C., Herrera, S., Vernon, S. D., & McGowan, P. O. (2017). Epigenetic modifications and glucocorticoid sensitivity in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *BMC Medical Genomics*, 10, 11. <http://doi.org/10.1186/s12920-017-0248-3>
21. De Vega, W.C. (2018b). DNA Methylation Modifications Associated with Glucocorticoid Sensitivity and Clinical Subtypes of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)., tspace.library.utoronto.ca
22. Devendorf, A. R., Mcmanimen, S. L., & Jason, L. A. (2018). Suicidal ideation in non-depressed individuals: The effects of a chronic, misunderstood illness. *Journal of Health Psychology*, 135910531878545. doi:10.1177/1359105318785450
23. Di Giorgio A, Hudson M, Jerjes W, Cleare AJ. (2005). 24-hour pituitary and adrenal hormone profiles in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med.*, 67(3):433-40. PubMed PMID: 15911907.
24. Ellis, J. E., Missan, D. S., Shabilla, M., Martinez, D., & Fry, S. E. (2018). Microbial community profiling of peripheral blood in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Human Microbiome Journal*, 9, 16-21. doi:10.1016/j.humic.2018.05.003
25. Feiring, B., Laake, I., Bakken, I. J., Greve-Isdahl, M., Wyller, V. B., Håberg, S. E., . . . Trogstad, L. (2017). HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine*, 35(33), 4203-4212. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.031

26. Fletcher, M. A., Zeng, X. R., Maher, K., Levis, S., Hurwitz, B., Antoni, M., ... Klimas, N. G. (2010). Biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome: Evaluation of Natural Killer Cell Function and Dipeptidyl Peptidase IV/CD26. *PLoS ONE*, 5(5), e10817. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0010817>
27. Fluge, Ø., Bruland, O., Risa, K., Storstein, A., Kristoffersen, E. K., Sapkota, D., ... Mella, O. (2011). Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study. *PLoS ONE*, 6(10), e26358. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0026358>
28. Fluge, Ø., Mella, O., Bruland, O., Risa, K., Dyrstad, S. E., Alme, K., ... Tronstad, K. J. (2016). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*, 1(21), e89376. <http://doi.org/10.1172/jci.insight.89376>
29. Fluge, Ø., Risa, K., Lunde, S., Alme, K., Rekeland, I. G., Sapkota, D., ... Mella, O. (2015). B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/ Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS ONE*, 10(7), e0129898. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0129898>
30. Frémont, M., Coomans, D., Massart, S., & Meirleir, K. D. (2013). High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Anaerobe*, 22, 50-56. doi:10.1016/j.anaerobe.2013.06.002
31. Friedberg, F. (2016, July 7). Cognitive-behavioral therapy: why is it so vilified in the chronic fatigue syndrome community? *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 4(3), 127-131. <http://dx.doi.org/10.1080/21641846.2016.1200884>
32. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121: 953-959.
33. Gaab J, Engert V, Heitz V, Schad T, Schürmeyer TH, Ehlert U. (2004). Associations between neuroendocrine responses to the Insulin Tolerance Test and patient characteristics in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*, 56(4):419-24. PubMed PMID: 15094026.
34. Germain, A., Ruppert, D., Levine, S., & Hanson, M. (2018). Prospective Biomarkers from Plasma Metabolomics of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Implicate Redox Imbalance in Disease Symptomatology. *Metabolites*, 8(4), 90. doi:10.3390/metabo8040090
35. Germain, A., Ruppert, D., Levine, S. M., & Hanson, M. R. (2017). Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism. *Molecular BioSystems*, 13(2), 371-379. doi:10.1039/c6mb00600k
36. Giloteaux, L., Goodrich, J. K., Walters, W. A., Levine, S. M., Ley, R. E., & Hansen, M. R. (2016). Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*, 4(30), 1-12. <http://doi.org/10.1186/s40168-016-0171-4> Jaime Seltzer | Julia Thomas #MEAction 2019 PAGE 8 meaction.net
37. Goldin, R. (2016, March 21). PACE: The research that sparked a patient rebellion and challenged medicine. In *Sense About Science USA*. Retrieved August 1, 2017, from <http://senseaboutscienceusa.org/pace-research-sparked-patient-rebellionchallenged-medicine/>
38. Günther, O. P., Gardy, J. L., Stafford, P., Fluge, Ø, Mella, O., Tang, P., . . . Patrick, D. M. (2018). Immunosignature Analysis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Molecular Neurobiology*. doi:10.1007/s12035-018-1354-8
39. Halpin, P., Williams, M. V., Klimas, N. G., Fletcher, M. A., Barnes, Z., & Ariza, M. E. (2017). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and gulf war illness patients exhibit increased humoral responses to the herpesviruses-encoded dUTPase: Implications in disease pathophysiology. *Journal of Medical Virology*, 89(9), 1636-1645. doi:10.1002/jmv.24810

40. Herrera, S., Vega, W. C., Ashbrook, D., Vernon, S. D., & McGowan, P. O. (2018). Genome-epigenome interactions associated with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Epigenetics*, 13(12), 1174-1190. doi:10.1080/15592294.2018.1549769
41. Hodges, L. D., Nielsen, T., & Baken, D. (2017). Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: A pilot study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 38(4), 639-644. doi:10.1111/cpf.12460. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28782878>
42. Hornig, M., Montoya, J. G., Klimas, N. G., Levine, S., Felsenstein, D., Bateman, L., ... Lipkin, W. I. (2015). Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Science advances*, 1(1), e1400121. doi:10.1126/sciadv.1400121
43. Huber, K. A., Sunnquist, M., & Jason, L. A. (2018). Latent class analysis of a heterogeneous international sample of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 6(3), 163-178. doi:10.1080/21641846.2018.1494530
44. Hulens, M., Rasschaert, R., Vansant, G., Stalmans, I., Bruyninckx, F., & Dankaerts, W. (2018). The link between idiopathic intracranial hypertension, fibromyalgia, and chronic fatigue syndrome: Exploration of a shared pathophysiology. *Journal of Pain Research*, Volume 11, 3129-3140. doi:10.2147/jpr.s186878
45. Hurum H, Sulheim D, Thaulow E, Wyller VB. (2010). Elevated nocturnal blood pressure and heart rate in adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatr.*, 100(2):289-92. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.02073.x. Epub 2010 Nov 17. PubMed PMID: 21059182.
46. Huth TK, Brenu EW, Nguyen T, Hardcastle SL, Johnston S, et al. (2014) Characterization of Natural Killer Cell Phenotypes in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis . *J Clin Cell Immunol*, 5(223). doi:10.4172/2155-9899.1000223
47. IOM (Institute of Medicine). (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC: The National Academies. Retrieved June 21, 2016 from <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/ME-CFS.aspx>.
48. Jain, V., Arunkumar, A., Kingdon, C., Lacerda, E., & Nacul, L. (2017). Prevalence of and risk factors for severe cognitive and sleep symptoms in ME/CFS and MS. *BMC Neurology*, 17(1). doi:10.1186/s12883-017-0896-0
49. Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR, McCready W, Huang C, Plioplys S. (1999). A Community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med*. 159(18):2129-2137. doi:10.1001/archinte.159.18.2129
50. Jiang, Y., Cui, X., Cui, C. et al. (2014). The Function of CD3+CD56+ NKT-Like Cells in HIV-Infected Individuals. *BioMed Research International*. doi:10.1155/2014/863625
51. Jones, D.E.J., Hollingsworth, K.G., Jakovljevic, D.G., Fattakhova, G., Pairman, J. Blamire, A.M. ... Newton, J.L. (2012). Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(2), DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x
52. Jonsjö, M. A., Wicksell, R. K., Holmström, L., Andreasson, A., Bileviciute-Ljungar, I., & Olsson, G. L. (2017). Identifying symptom subgroups in patients with ME/CFS – relationships to functioning and quality of life. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 5(1), 33-42. doi:10.1080/21641846.2017.1287546
53. Keller, B. A., Pryor, J. L., & Giloteaux, L. (2014). Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO2 peak indicates functional impairment. *Journal of Translational Medicine*, 12, 104. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-12-104>
54. Kingdon, C. C., Bowman, E. W., Curran, H., Nacul, L., & Lacerda, E. M. (2018). Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with

People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Pharmacoeconomics - Open*, 2(4), 381-392. doi:10.1007/s41669-018-0071-6

55. Koreck, A., Surányi, A., Szöny, B. J., Farkas, Á., Bata-Csörgő, Z., Kemény, L., & Dobozy, A. (2002). CD3+CD56+ NK T cells are significantly decreased in the peripheral blood of patients with psoriasis. *Clinical and Experimental Immunology*, 127(1), 176–182. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01721.x> Jaime Seltzer | Julia Thomas #MEAction 2019 PAGE 9 meaction.net

56. Lacerda, E. M., Mudie, K., Kingdon, C. C., Butterworth, J. D., O'boyle, S., & Nacul, L. (2018). The UK ME/CFS Biobank: A Disease-Specific Biobank for Advancing Clinical Research Into Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Neurology*, 9. doi:10.3389/fneur.2018.01026

57. Lerner, A. M., Ariza, M. E., Williams, M., Jason, L., Beqaj, S., Fitzgerald, J. T., ... Glaser, R. (2012). Antibody to Epstein-Barr Virus Deoxyuridine Triphosphate Nucleotidohydrolase and Deoxyribonucleotide Polymerase in a Chronic Fatigue Syndrome Subset. *PLoS ONE*, 7(11), e47891. Retrieved from <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0047891>.

58. Light, A. R., White, A. T., Huguen, R. W., & Light, K. C. (2009). Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic and immune genes in chronic fatigue syndrome patients, but not in normal subjects. *The Journal of Pain : Official Journal of the American Pain Society*, 10(10), 1099–1112. <http://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.003>

59. Loebel, M., Strohschein, K., Giannini, C., Koelsch, U., Bauer, S., Doeblis, C., ... Scheibenbogen, C. (2014). Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS ONE*, 9(1), e85387. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0085387>

60. Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, Meisel C, Reinke P, Volk HD, Fluge Ø, Mella O, Scheibenbogen C. (2016). Antibodies to adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 52: 32-9. doi: 10.1016/j.bbi.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21. PubMed PMID: 26399744.

61. Lombardi, V. C., Meirleir, K. L., Subramanian, K., Nourani, S. M., Dagda, R. K., Delaney, S. L., & Palotás, A. (2018). Nutritional modulation of the intestinal microbiota; future opportunities for the prevention and treatment of neuroimmune and neuroinflammatory disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 61, 1-16. doi:10.1016/j.jnutbio.2018.04.004

62. Lynn, M., MacLachlan, L., Finkelmeyer, A., Clark, J., Locke, J., Todryk, S., . . . Watson, S. (2018). Reduction of Glucocorticoid Receptor Function in Chronic Fatigue Syndrome. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1-11. doi:10.1155/2018/3972104

63. Maes, M., Ringel, K., Kubera, M., Anderson, G., Morris, G., Galecki, P., Geffard, M. (2013). In myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, increased autoimmune activity against 5-HT is associated with immunoinflammatory pathways and bacterial translocation. *Journal of Affective Disorders*, 150(2):223-30.

64. Maes M, Mihaylova I, Leunis JC. (2007). Increased serum IgM antibodies directed against phosphatidyl inositol (Pi) in chronic fatigue syndrome (CFS) and major depression: evidence that an IgM-mediated immune response against Pi is one factor underpinning the comorbidity between both CFS and depression. *Neuro Endocrinol Lett*. 28(6):861-7. PubMed PMID: 18063934.

65. Marks D, F. (Ed.). (2017). The PACE Trial [Special issue]. *The Journal of Health Psychology*, 22(9).

66. Mathew, S.J., Mao, X., Keegan, K.A., Levine, S.M., Smith, E.L., Heier, L.A., Otcheretko, V., Coplan, J.D., and Shungu, D.C. (2009). 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*. 22(3): 251-8. doi: 10.1002/nbm.1315.

67. McCook, A. (2016, August 17). UK tribunal orders release of data from controversial chronic fatigue syndrome study. In *Retraction Watch*. Retrieved August 8, 2017, from <http://retractionwatch.com/2016/08/17/uk-tribunal-orders-releaseof-data-from-controversial-chronic-fatigue-syndrome-study/>

68. McCook, A. (2017, May 02). PLOS upgrades flag on controversial PACE chronic fatigue syndrome trial; authors "surprised". Retrieved from <https://retractionwatch.com/2017/05/02/plos-upgrades-flag-controversial-pace-chronic-fatigue-syndrome-trial-authors-surprised/>
69. ME Association (2015 May). ME/CFS Illness Management Survey Results "Our CBT, GET and pacing report calls for major changes to therapies offered for ME/CFS". ME Association. Retrieved from <http://www.meassociation.org.uk/2015/05/23959/>.
70. Meeus M, Goubert D, De Backer F, Struyf F, Hermans L, Coppieters I, De Wandele I, Da Silva H, Calders P. (2013). Heart rate variability in patients with fibromyalgia and patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.*, 43(2):279-87. doi:10.1016/j.semarthrit.2013.03.004. Epub 2013 Jul 6. Review. PubMed PMID: 23838093.
71. Meirleir, K. L., Mijatovic, T., Subramanian, K., Schlauch, K. A., & Lombardi, V. C. (2018). Evaluation of four clinical laboratory parameters for the diagnosis of myalgic encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine*, 16(1). doi:10.1186/s12967-018-1696-z
72. Mensah, F. F., Armstrong, C. W., Reddy, V., Bansal, A. S., Berkovitz, S., Leandro, M. J., & Cambridge, G. (2018). CD24 Expression and B Cell Maturation Shows a Novel Link With Energy Metabolism: Potential Implications for Patients With Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome. *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.02421
73. Miller, R. R., Reid, W. D., Mattman, A., Yamabayashi, C., Steiner, T., Parker, S., ... Patrick, D. M. (2015). Submaximal exercise testing with near-infrared spectroscopy in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome patients compared to healthy controls: a Jaime Seltzer | Julia Thomas #MEAAction 2019 PAGE 10 meaction.net case-control study. *Journal of Translational Medicine*, 13, 159. <http://doi.org/10.1186/s12967-015-0527-8>
74. Milrad, S. F., Hall, D. L., Jutagir, D. R., Lattie, E. G., Ironson, G. H., Wohlgemuth, W., . . . Antoni, M. H. (2017). Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women. *Journal of Neuroimmunology*, 303, 43-50. doi:10.1016/j.jneuroim.2016.12.008
75. Miwa K, Fujita M. (2011). Small heart with low cardiac output for orthostatic intolerance in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol.*, 34(12):782-6. doi: 10.1002/clc.20962. Epub 2011 Nov 28. PubMed PMID: 22120591.
76. Miwa K. (2017). Down-regulation of renin-aldosterone and antidiuretic hormone systems in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Cardiol.*, 69(4):684-688. doi:10.1016/j.jjcc.2016.06.003. Epub 2016 Jul 9. PubMed PMID: 27401397.
77. Miwa, K., & Inoue, Y. (2018). The etiologic relation between disequilibrium and orthostatic intolerance in patients with myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome). *Journal of Cardiology*, 72(3), 261-264. doi:10.1016/j.jjcc.2018.02.010
78. Moneghetti, K. J., Skhiri, M., Contrepolis, K., Kobayashi, Y., Maecker, H., Davis, M., . . . Montoya, J. G. (2018, 02). Value of Circulating Cytokine Profiling During Submaximal Exercise Testing in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-20941-w
79. Montoya, J.G., Holmes, T.H., Anderson, J.N., Maecker, H.T., Rosenberg-Hasson, Y., Valencia, I.J., Chu, L., Younger, J.W., Tato, C.M., and Davis, M.M. (2017). Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *PNAS Plus*, doi:10.1073/pnas.1710519114
80. Morris G, Walder K, Puri BK, Berk M, Maes M. (2015). The Deleterious Effects of Oxidative and Nitrosative Stress on Palmitoylation, Membrane Lipid Rafts and Lipid-Based Cellular Signalling: New Drug Targets in Neuroimmune Disorders. *Mol Neurobiol.*, 53(7):4638- 58. doi:10.1007/s12035-015-9392-y. PubMed PMID: 26310971.

81. Murrough, J.W., Mao, X., Collins, K.A., Kelly, C., Andrade, G., Nestadt, P., Levine, S.M., Mathew, S.J., and Shungu, D.C. (2010). Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome measured by ¹H MRS imaging at 3.0 T. II: comparison with major depressive disorder. *NMR Biomed.* 23(6):643-50. doi: 10.1002/nbm.1512.
82. Naess, H., Nyland, M., Hausken, T., Follestad, I., & Nyland, H. I. (2012). Chronic fatigue syndrome after *Giardia* enteritis: clinical characteristics, disability and long-term sickness absence. *BMC Gastroenterology*, 12, 13. <http://doi.org/10.1186/1471-230X-12-13>
83. Nagy-Szakal, D., Barupal, D. K., Lee, B., Che, X., Williams, B. L., Kahn, E. J., . . . Lipkin, W. I. (2018). Insights into myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome phenotypes through comprehensive metabolomics. *Scientific Reports*, 8(1). doi:10.1038/s41598-018-28477-9
84. Nagy-Szakal, D., Williams, B. L., Mishra, N., Che, X., Lee, B., Bateman, L., . . . Lipkin, W. I. (2017). Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Microbiome*, 5(1). doi:10.1186/s40168-017-0261-y
85. Nakatomi, Y., Mizuno, K., Ishii, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., . . . Watanabe, Y. (2014). Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(6), 945-950. doi:10.2967/jnumed.113.131045
86. Nakatomi, Y., Mizuno, K., Ishii, A., Wada, Y., Tanaka, M., Tazawa, S., . . . Watanabe, Y. (2014). Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *Journal of Nuclear Medicine*, 55(6), 945-950. doi:10.2967/jnumed.113.131045
87. Natelson, B.H., Vu, D., Coplan, J.D., Mao, X., Blate, M., Kang, G., Soto, E., Kapusuz, T., and Shungu, D.C. (2017). Elevations of ventricular lactate levels occur in both chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 5(1): 15-20. <http://dx.doi.org/10.1080/21641846.2017.1280114>
88. Navaneetharaja, N., Griffiths, V., Wileman, T., & Carding, S. R. (2016). A Role for the Intestinal Microbiota and Virome in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)? *Journal of Clinical Medicine*, 55(5), 50-56. doi:10.3390/jcm5060055
89. Naviaux, R.K., Naviaux, J.C., Li, K., Bright, A.T., Alaynick, W.A., Wang, L. ... Gordon, E. (2016). Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *PNAS*, 113(37): E5472-E5480. doi:10.1073/pnas.1607571113
90. Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. (2008). Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging*, 28:364-72.
91. Newberry, F., Hsieh, S., Wileman, T., & Carding, S. (2018). Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clinical Science*, 132(5), 523-542. doi:10.1042/cs20171330
92. Newton, J. L., Finkelmeyer, A., Petrides, G., Frith, J., Hodgson, T., Maclachlan, L., A.M. Blamire (2016). Reduced cardiac volumes Jaime Seltzer | Julia Thomas #MEAction 2019 PAGE 11 meaction.net in chronic fatigue syndrome associate with plasma volume but not length of disease: a cohort study. *Open Heart*, 3(1), 398-412. doi:10.1136/openhrt-2015-000381
93. Newton DJ, Kennedy G, Chan KK, Lang CC, Belch JJ, Khan F. (2012). Large and small artery endothelial dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol.*, 154(3):335-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.10.030. Epub 2011 Nov 10. PubMed PMID: 22078396.
94. Nguyen, C. B., Kumar, S., Zucknick, M., Kristensen, V. N., Gjerstad, J., Nilsen, H., & Wyller, V. B. (2019). Associations between clinical symptoms, plasma norepinephrine and deregulated immune gene networks in subgroups of adolescent with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 76, 82-96. doi:10.1016/j.bbi.2018.11.008

95. Nguyen, T., Johnston, S., Clarke, L., Smith, P., Staines, D., & Marshall-Gradisnik, S. (2016a). Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels. *Clinical & Experimental Immunology*, 187(2), 284-293. doi:10.1111/cei.12882
96. Nguyen, T., Staines, D., Nilius, B., Smith, P., & Marshall-Gradisnik, S. (2016b). Novel identification and characterisation of Transient receptor potential melastatin 3 ion channels on Natural Killer cells and B lymphocytes: Effects on cell signalling in Chronic fatigue syndrome/Myalgic encephalomyelitis patients. *Biological Research*, 49(1). doi:10.1186/s40659-016-0087-2
97. Nicolson, G. L., Ferreira, G., Settineri, R., Ellithorpe, R. R., Breeding, P., & Ash, M. E. (2018). Mitochondrial Dysfunction and Chronic Disease: Treatment with Membrane Lipid Replacement and Other Natural Supplements. *Mitochondrial Biology and Experimental Therapeutics*, 499-522. doi:10.1007/978-3-319-73344-9_22
98. Okamoto, L. E., Raj, S. R., & Biaggioni, I. (2012). Chronic Fatigue Syndrome and the Autonomic Nervous System. In *Primer on the Autonomic Nervous System* (3rd ed., pp. 531-534). New York: Elsevier Inc.
99. Oliveira, F. R., Fantucci, M. Z., Adriano, L., Valim, V., Cunha, T. M., Junior, P. L., & Rocha, E. M. (2018). Neurologic and Inflammatory Manifestations in Sjögren's Syndrome: The Role of Tryptophan/kynurenine Pathway. doi:10.20944/preprints201810.0014.v1
100. Ono, H., Sato, W., & Yamamura, T. (2017). Dysregulation of T and B cells in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 899-900. doi:10.1016/j.jns.2017.08.2533
101. Oxford Criteria. (n.d.). In MEpedia. Retrieved August 5, 2017 from http://me-pedia.org/wiki/Oxford_criteria.
102. PACE Trial Coordinating Centre. (2008). PACE participants newsletter, Issue 3. Retrieved from: <http://www.wolfson.qmul.ac.uk/images/pdfs/participantsnewsletter3.pdf>
103. Pall, M. L. and Satterlee, J. D. (2001), Elevated Nitric Oxide/Peroxynitrite Mechanism for the Common Etiology of Multiple Chemical Sensitivity, Chronic Fatigue Syndrome, and Posttraumatic Stress Disorder. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933: 323-329. doi:10.1111/j.1749-6632.2001.tb05836.x
104. Perrin, R., Embleton, K., Pentreath, V. W., & Jackson, A. (2010). Longitudinal MRI shows no cerebral abnormality in chronic fatigue syndrome. *The British Journal of Radiology*, 83(989), 419-423. <http://doi.org/10.1259/bjr/85621779>
105. Peterson, P. K., Sirr, S. A., Grammith, F. C., Schenck, C. H., Pheley, A. M., Hu, S., & Chao, C. C. (1994). Effects of mild exercise on cytokines and cerebral blood flow in chronic fatigue syndrome patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 1(2), 222-226.
106. PLOS (2017, May). Expression of Concern: Adaptive Pacing, Cognitive Behaviour Therapy, Graded Exercise, and Specialist Medical Care for Chronic Fatigue Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Plos One*, 12(5). doi:10.1371/journal.pone.0177037
107. Preez, S. D., Corbitt, M., Cabanas, H., Eaton, N., Staines, D., & Marshall-Gradisnik, S. (2018). A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Systematic Reviews*, 7(1). doi:10.1186/s13643-018-0909-0
108. Proal, A., & Marshall, T. (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome: Persistent Pathogens Drive Chronic Symptoms by Interfering With Host Metabolism, Gene Expression, and Immunity. *Frontiers in Pediatrics*, 6. doi:10.3389/fped.2018.00373
109. Puri, B. K., Jakeman, P. M., Agour, M., Gunatilake, K. D. R., Fernando, K. A. C., Gurusinghe, A. I., ... Gishen, P. (2012). Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 T MRI study. *The British Journal of Radiology*, 85(1015), e270-e273. <http://doi.org/10.1259/bjr/93889091>

110. Richardson, A. M., Lewis, D. P., Kita, B., Ludlow, H., Groome, N. P., Hedger, M. P., . . . Lidbury, B. A. (2018). Weighting of orthostatic intolerance time measurements with standing difficulty score stratifies ME/CFS symptom severity and analyte detection. *Journal of Translational Medicine*, 16(1). doi:10.1186/s12967-018-1473-z
111. Rivas, J. L., Palencia, T., Fernández, G., & García, M. (2018). Association of T and NK Cell Phenotype With the Diagnosis of Myalgic Jaime Seltzer | Julia Thomas #MEAction 2019 PAGE 12 meaction.net Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Frontiers in Immunology*, 9. doi:10.3389/fimmu.2018.01028
112. Roerink, M. E., Knoop, H., Bredie, S. J., Heijnen, M., Joosten, L. A., Netea, M. G., . . . Jos W. M. Van Der Meer. (2015). Cytokine inhibition in chronic fatigue syndrome patients: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 16(1). doi:10.1186/s13063-015-0971-z
113. Rowe, P. C., Marden, C. L., Heinlein, S., & Edwards, C. C. (2018). Improvement of severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptoms following surgical treatment of cervical spinal stenosis. *Journal of Translational Medicine*, 16(1). doi:10.1186/s12967-018-1397-7
114. Russell, A., Hepgul, N., Nikkheslat, N., Borsini, A., Zajkowska, Z., Moll, N., . . . Pariante, C. M. (2019). Persistent fatigue induced by interferon-alpha: A novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 276-285. doi:10.1016/j.psyneuen.2018.11.032
115. Russell, L., Broderick, G., Taylor, R., Fernandes, H., Harvey, J., Barnes, Z., . . . Fletcher, M. A. (2016). Illness progression in chronic fatigue syndrome: a shifting immune baseline. *BMC Immunology*, 17, 3. <http://doi.org/10.1186/s12865-016-0142-3>
116. Saha, A. K., Schmidt, B. R., Wilhelmy, J., Nguyen, V., Do, J., Suja, V. C., . . . Davis, R. W. (2018). Erythrocyte Deformability As a Potential Biomarker for Chronic Fatigue Syndrome. Retrieved from http://www.bloodjournal.org/content/132/Suppl_1/4874/tab-article-info?sso-checked=true
117. Scheibenbogen, C., Loebel, M., Freitag, H., Krueger, A., Bauer, S., Antelmann, M., . . . Grabowski, P. (2018, 03). Immunoadsorption to remove $\beta 2$ adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *Plos One*, 13(3).
118. Schlauch, K. A., Khaiboullina, S. F., Meirleir, K. L., Rawat, S., Petereit, J., Rizvanov, A. A., . . . Lombardi, V. C. (2016). Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Translational Psychiatry*, 6(2). doi:10.1038/tp.2015.208
119. Seltzer, J. B. (2016, August 30). Naviaux's metabolism paper is about as big as you think. In #MEAction - A platform for myalgic encephalomyelitis. Retrieved from <http://www.meaction.net/2016/08/30/naviauxs-metabolism-paper-is-aboutas-big-as-youthink/>
120. Shan, Z. Y., Kwiatek, R., Burnet, R., Del Fante, P., Staines, D. R., MarshallGradisnik, S. M., & Barnden, L. R. (2016). Progressive brain changes in patients with chronic fatigue syndrome: A longitudinal MRI study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 44(5), 1301-1311. <http://doi.org/10.1002/jmri.25283>
121. Sharpe, M. et al. (2015). Rehabilitative treatments for chronic fatigue syndrome: long-term follow-up from the PACE trial. *The Lancet Psychiatry*, 2(12), 1067-1074. Retrieved from [http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS22150366\(15\)00317-X/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS22150366(15)00317-X/fulltext)
122. JShukla, S. K., Cook, D., Meyer, J., Vernon, S. D., Le, T., Clevidence, D., . . . Frank, D. N. (2015). Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS ONE*, 10(12), e0145453. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0145453>
123. Shungu, D. C., Weiduschat, N., Murrough, J. W., Mao, X., Pillemer, S., Dyke, J. P., . . . Mathew, S. J. (2012). Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical

glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR in Biomedicine*, 25(9), 1073–1087. <http://doi.org/10.1002/nbm.2772>

124. Singh, S., Stafford, P., Schlauch, K. A., Tillett, R. R., Gollery, M., Johnston, S. A., . . . Lombardi, V. C. (2016). Humoral Immunity Profiling of Subjects with Myalgic Encephalomyelitis Using a Random Peptide Microarray Differentiates Cases from Controls with High Specificity and Sensitivity. *Molecular Neurobiology*, 55(1), 633–641. doi:10.1007/s12035-016-0334-0

125. Skowera, A., Stewart, E., Davis, E.T., Cleare, A.J., Unwin, C., Hull, L., ... Peakman, M. (2002). Antinuclear autoantibodies (ANA) in Gulf War-related illness and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *Clinical and Experimental Immunology*, 129(2), 354–358. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01912.x>

126. Snell, C. R., Stevens, S. R., Davenport, T. E., & Van Ness, J. M. (2013). Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements for Identifying People With Chronic Fatigue Syndrome [Electronic version]. *Phys Ther.*, 93(11), 1482–1492. <http://doi.org/10.2522/ptj.20110368>

127. Staud, R., Boissoneault, J., Craggs, J. G., Lai, S., & Robinson, M. E. (2018). Task related cerebral blood flow changes of patients with chronic fatigue syndrome: An arterial spin labeling study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 6(2), 63–79. doi:10.1080/21641846.2018.1453919

128. Stormorken, E., Jason, L. A., & Kirkevold, M. (2017). From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: A qualitative study of adults' experiences of the illness trajectory. *BMC Family Practice*, 18(1). doi:10.1186/s12875-017-0614-4 Jaime Seltzer | Julia Thomas #MEAction 2019 PAGE 13 meaction.net

129. Strayer D, Scott V, Carter W (2015). Low NK Cell Activity in Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Relationship to Symptom Severity. *J Clin Cell Immunol* 6:348. doi:10.4172/2155-9899.1000348

130. Tanaka S, Kuratsune H, Hidaka Y, Hakariya Y, Tatsumi KI, Takano T, Kanakura Y, Amino N. (2003). Autoantibodies against muscarinic cholinergic receptor in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med*, 12(2):225–30. PubMed PMID: 12851722.

131. Theorell, J., Bileviciute-Ljungar, I., Tesi, B., Schlums, H., Johnsgaard, M. S., Asadi-Azarbaijani, B., ... Bryceson, Y. T. (2017). Unperturbed Cytotoxic Lymphocyte Phenotype and Function in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Frontiers in Immunology*, 8, 723. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00723>

132. Togo, F., & Natelson, B. H. (2013). Heart Rate Variability During Sleep and Subsequent Sleepiness in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Autonomic Neuroscience : Basic & Clinical*, 176(0), 85–90. <http://doi.org/10.1016/j.autneu.2013.02.015>

133. Tomas, C., Brown, A., Strassheim, V., Elson, J., Newton, J., & Manning, P. (2017). Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. *Plos One*, 12(10). doi:10.1371/journal.pone.0186802

134. Tuller, D., & Rehmeyer, J. (2016, January 7). Trial By Error, Continued: Did the PACE Trial Really Prove that Graded Exercise Is Safe? In *Virology Blog*. Retrieved July 26, 2017, from <http://www.virology.ws/2016/01/07/trial-by-error-continued-didthe-pace-trial-reallyprove-that-graded-exercise-is-safe/>

135. Twisk, F. N. (2015). Accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome based upon objective test methods for characteristic symptoms. *World Journal of Methodology*, 5(2), 68–87. <http://doi.org/10.5662/wjm.v5.i2.68>

136. Uhde, M., Indart, A., Green, P. H., Giorgio, R. D., Volta, U., Vernon, S., & Alaedini, A. (2018). Mo1051 - Markers of Non-Celiac Wheat Sensitivity in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Gastroenterology*, 154(6). doi:10.1016/s0016-5085(18)32412-0

137. Van Campen, C. (Linda) M. C., Rowe, P. C., & Visser, F. C. (2018). Blood Volume Status in ME/CFS Correlates With the Presence or Absence of Orthostatic Symptoms: Preliminary Results. *Frontiers in Pediatrics*, 6. doi:10.3389/fped.2018.00352

138. Van Campen, C. (Linda) M. C. and Visser, F.C. (2018). "The Abnormal Cardiac Index and Stroke Volume Index Changes During a Normal Tilt Table Test in ME/CFS Patients Compared to Healthy Volunteers, Are Not Related to Deconditioning." *Journal of Thrombosis and Circulation*, 7 Nov. 2018.
139. Vermeulen, R. C., & Vermeulen van Eck, I. W. (2014). Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 12, 20. <http://doi.org/10.1186/1479-5876-12-20>
140. Wang, T., Yu, L., Xu, C., Pan, K., Mo, M., Duan, M., . . . Xiong, H. (2018). Chronic fatigue syndrome patients have alterations in their oral microbiome composition and function. *Plos One*, 13(9). doi:10.1371/journal.pone.0203503
141. Wearden, A.J., Dowrick, C., Chew-Graham, C., Bentall, R.P., Morriss, R.K., Peters, S. (2010). Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*, 340 :c1777.
142. White, P., Goldsmith, K., Johnson, A., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J., ... on behalf of the PACE trial management group. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*, 377(9768), 823–836. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60096-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2)
143. Wilshire, C., Kindlon, T., Matthees, A. & McGrath, S. (2017). Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue: Biomedicine, Fatigue & Behavior*. 5(1), 43-56. <http://dx.doi.org/10.1080/21641846.2017.1259724>
144. Wilson, R. L., Paterson, K. B., McGowan, V., & Hutchinson, C. V. (2018). Visual Aspects of Reading Performance in Myalgic Encephalomyelitis (ME). *Frontiers in Psychology*, 9. doi:10.3389/fpsyg.2018.01468

MEActionin tutkimustiivistelmän on arvioinut:

metabolia and mikrobiomi: Dr. Christopher Armstrong

verenkiertoelimistö & autonominen hermosto: Dr. Betsy Keller, Dr. Caroline Elizabeth
neuroendokriininen järjestelmä: Dr. Jarred Younger, Paulita Lara

immunologia: Dr. Rochelle Joslyn

yleinen arviointi: Beth Mazur

Suomennoksen on tehnyt vapaaehtoiset ME-potilaat,

MEAction ja yllä olevat asiantuntijat eivät vastaa suomennoksesta.