

# Beyond Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness

Institute of Medicine (USA): 10. februar 2015

---

Vi har fått tillatelse fra forskergruppen og utgiveren til å oversette og publisere kapittelet om pediatrik ME fra IOM-rapporten. Kapittelet begynner på s. 181 i rapporten. For henvisninger i teksten til andre kapitler, se originalartikkelen på engelsk: [Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness](#)  
Vi tar forbehold om feil i oversettelsen, som vi har det fulle ansvaret for.

## 6

### PEDIATRISK ME/CFS

**P**ediatrik ME/CFS er definert som en kompleks, multisystemisk, svekkende sykdom som karakteriseres ved alvorlig og medisinsk uforklart utmattelse. Den er vanligvis ledsaget av anstrengelsesutløst sykdomsfølelse (post-exertional malaise, PEM), ortostatisk intoleranse og andre tegn på forstyrrelser i det autonome nervesystem og kognitive problemer. I tillegg kommer uforfriskende søvn, hodesmerter og andre smerte-tilstander (Carruthers et al., 2003, 2011; Jason et al., 2006, 2010). Pediatrik ME/CFS starter enten akutt (med eller uten infeksjon) eller gradvis. Flere studier viser at en gradvis innsykning er mer vanlig (Bell et al., 2001; Nijhof et al., 2011), mens andre studier fant at sykdommen oftest startet med en akutt infeksjon. Som hos 88–93 % av unge pasienter med ME/CFS (Kennedy et al., 2010b; Sankey et al., 2006). Pasienter må ofte gå en lang og komplisert vei før de får diagnosen pediatrik ME/CFS. Sankey et al. (2006) anslår at mediantiden det tar fra symptomene starter til diagnosen settes er på 8,5 måneder, mens Nijhof et al. (2011) rapporterer om 17 måneder. Utfordringene ved diagnostisering er beskrevet i kapittel 2.

I 2004 kom et utkast til pediatriske kriterier for ME/CFS fra The Royal College of Paediatrics and Child Health (Royal College, 2004). Forfatterne herfra vurderte om et kortere tidsrom for å kunne gi diagnose – 3 måneders varighet heller enn de 6 månedene som kreves for voksne – passer bedre hos barn. I fravær av overbevisende epidemiologiske data konkluderte forfatterne med at diagnosen ME/CFS krever 6 måneder. Likevel foreslo de at barneleger bør være «forberedt på å sette en positiv diagnose på CFS/ME når et barn eller en ungdom har karakteristiske symptomer støttet av normale prøveresultater og når symptomene forårsaker betydelig nedsatt funksjon i dagliglivet. Denne diagnosen er uavhengig av en nøyaktig tidsramme og en positiv ME/CFS-diagnose er ikke nødvendig for oppstart av en passende behandlingsplan» (Royal College, 2004). The British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) retningslinjer, publisert i 2007, anbefaler en varighet av symptomene på 3 måneder for barn og ungdom (NICE, 2007).

The International Association for Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (IACFS/ME) utviklet en definisjon for diagnostisering av ME/CFS hos barn og ungdommer der man bruker DePaul Pediatric Health Questionnaire (DPHQ), et selvrapporteringsverktøy for å vurdere ME/CFS-symptomer hos barn og unge. Dette verktøyet måler ikke bare symptomene, men også alvorlighetsgrad og frekvens (Jason et. al., 2006). IACFS/ME Pediatric Case Definition inkluderer elementer fra Fukuda-kriteriene (se kapittel 3) og bruker samme struktur som de kanadiske konsensuskriteriene (CCC, 2003). For å stille diagnosen ME/CFS, må man i følge disse kriteriene ha flere spesifikke symptomer enn det Fukuda-kriteriene krever, og det legges vekt på symptomer som svimmelhet, redusert utholdenhet, smerte og influensalignende symptomer som har vært hyppig rapportert av unge ME/CFS pasienter (Jason et. al., 2006). Et viktig moment som skiller denne fra de andre definisjonene er at varigheten av symptomene er satt til 3 måneder istedenfor 6 måneder. Likevel har etterfølgende arbeid vist at en stor andel av pasientene med akutt postviral tretthet etter mononukleose trenger over 6 måneder for bedring (Jason et. al., 2014; Katz et. al., 2009). De fleste leger og forskere velger fremdeles å benytte Fukuda-kriteriene når de diagnostiserer disse pasientene, selv om denne definisjonen ble laget for bruk i forskning på voksne ME/CFS pasienter (Knight et. al., 2013b; Werker et. al., 2013).

Forekomsten av pediatrisk ME/CFS har vist et svært varierende antall i britisk, nederlandsk og amerikansk befolkning – fra 0,03 til 1,29 prosent (Chalder et al., 2003; Crawley et al., 2011; Farmer et al., 2004; Jordan et al., 2006; Nijhof et al., 2011; Rimes et al., 2007). De ulike anslagene kan komme

av ulike metodebruk i disse studiene, bruk av ulike kriterier og definisjoner av ME/CFS, bruk av pasientens egenerfaring i stedet for diagnose satt av legene, og bruk av hjemmesykepleie heller enn at spesialisert omsorgsinstitusjon prøves ut. I tillegg til ulike metoder kan underrapportering av ME/CFS forekomme hvis leger gir diagnosen postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) uten å vurdere ME/CFS, med tanke på den store delen av overlappende symptomer mellom disse to sykdommene både hos barn (Stewart et al., 1999b) og voksne (Okamoto et al., 2012). ME/CFS er rapportert sjeldnere hos barn under 10 år enn hos eldre barn (Bell et al., 2001; Davies and Crawley, 2008; Farmer et al., 2004). Noen argumenterer for at dette kan reflektere dårligere evne hos yngre barn til å beskrive forandringer i aktivitetsnivå og graden av utmattelse de opplever. (Bell, 1995a). Forekomst fordelt på kjønn viser hyppigere forekomst hos jenter, med forhold jenter:gutter som varierer mellom 2:1 til 6:1 (Farmer et al., 2004; Knight et al., 2013a; Nijhof et al., 2011).

Selv om prognosene for denne gruppen ofte blir beskrevet som bedre enn hos voksne (Andersen et al., 2004; Cairns and Hotopf, 2005; Kennedy et al., 2010b), er det et svært begrenset antall langsiktige oppfølgingsstudier som har vist tilfriskningsraten hos barn med ME/CFS. Flere studier viser at 20 til 48 prosent av barna diagnostisert med Fukuda-kriteriene viste ingen bedring, eller i flere tilfeller faktisk mer utmattelse og fysisk begrensning ved tidspunkt for oppfølging, som varierte fra 2 til 13 år. (Bell et al., 2001; Gill et al., 2004; Van Geelen et al., 2010).

Det er klare bevis for den negative påvirkningen ME/CFS har på skolegang, utdanning og sosial utvikling for disse unge menneskene (Kennedy et al., 2010b; Walford et al., 1993). Stigmaet og den sosiale påvirkningen på barn med ME/CFS inkluderer tapet av en normal barndom med normale aktiviteter og i noen ekstreme tilfeller uakseptabel tvunget adskillelse av barn og foreldre. (Holder, 2010). Et stort antall studier viste at skolegangen er betydelig redusert for en stor prosentandel av pasientene (Crawley and Sterne, 2009; Smith et al., 1991; Van Geelen et al., 2010; Werker et al., 2013). For eksempel fant Nijhof og kolleger (2011) at anslagsvis 90 prosent av pasientene de studerte hadde et betydelig skolefravær (definert som 15-50 prosent) i løpet av de siste 6 månedene. Videre viste en studie fra Storbritannia at ME/CFS var den hyppigste årsaken til langvarig helse-relatert skolefravær (Dowsett and Colby, 1997). Bruken av merkelapper som skolevegring og skulking bør derfor bare brukes etter grundig og gjennomgående vurdering av disse pasientene.

En ryddig og konsistent definisjon er nødvendig for å sette en nøyaktig diagnose og la legene komme med riktig behandling for disse pasientene, så vel som å forhindre feilaktige oppfatninger av at de er skulkere eller at de har en psykisk lidelse. (Jason et al., 2006).

Mens vi evaluerte tilgjengelig forskning for å beskrive funn, konklusjoner og anbefalinger innenfor pediatrik ME/CFS, ble komiteen slått av den begrensede mengden forskning som hittil er gjort på denne delen av pasientgruppen. For framtreddende ME/CFS-symptomer som PEM og søvnforstyrrelser, fant komiteen bare 10 rapporter tilgjengelig på hver av disse områdene. Metodene som er brukt for å vurdere denne litteraturen er beskrevet i kapittel 1. Videre er begrensningene i forskningsgrunnlaget beskrevet i kapittel 4. Det er viktig å legge til at et stort antall av forskningsartiklene som handler om barn bruker videre kriterier enn andre studier, og klassifiserer barna med «utmattelse» med en varighet på 3 måneder som ME/CFS pasienter, noe som ytterligere bidrar til å komplisere forståelsen av sykdommen. Med disse forbeholdene gir resten av dette kapittelet en gjennomgang av bevis for pediatriske pasienter med samme symptomer som voksne med ME/CFS, som er diskutert i kapittel 4 og 5: PEM, ortostatisk intoleranse, autonom dysfunksjon, nevrokognitive manifestasjoner, søvnforstyrrelser, infeksjoner, immunforstyrrelser, nevroendokrine manifestasjoner og andre symptomer (utmattelse og smerter). Muligheten for utvikling og definisjon av en symptomliste i pediatrik ME/CFS blir også diskutert.

## **POST-EXERTIONAL MALAISE (PEM)**

PEM, som blir definert i kapittel 4, er forverring av utmattelse, kognitive vansker, svimmelhet, smerter og generell sykdomsfølelse etter anstrengelse eller aktivitet. (Se avsnittet om PEM hos voksne i kapittel 4). Det er allment akseptert at dette er et sentralt kjennetegn ved ME/CFS. Forekomsten av PEM var på 71 prosent hos australske barn på innsykningstidspunktet av ME/CFS (Knight et al., 2013a), 80 prosent i en observasjonsstudie av nederlandske ungdommer (Nijhof et al., 2011), og 97 prosent i en stor gruppe med henviste britiske barn med ME/CFS (Davies and Crawley, 2008).

Ulik tilnærming kan forklare noe av variasjonen i forekomsten av PEM i de ulike studiene. Disse ulikhetene kan være relatert til definisjonen

av sykdommen, varigheten av sykdommen på undersøkelsestidspunktet, på hvilken måte spørsmålene om PEM ble stilt og typen anstrengelse som ble vurdert (kognitiv/fysisk aktivitet eller ortostatisk stress) for å provosere fram PEM symptomer, varigheten av symptomprovosering som kvalifiserte som PEM (timer versus mer enn 1 dag), om spørsmålene dreide seg om symptomprovosering for utmattelse alene eller for et større spekter av post-anstrengelsessymptomer, antall spørsmål som ble stilt for å kartlegge og samle inn ønsket informasjon (jo flere spørsmål som ble stilt jo større sjanse for å oppdage fenomenet), symptomprovokasjonens alvorlighetsgrad for å bli regnet som PEM og ulikheter i aktivitetsnivåene til deltakerne. Som et eksempel på det siste, etter å ha blitt utredet og behandlet for ME/CFS vil individer følge anbefalinger om å tilpasse aktivitetsnivået sitt for å unngå å trigge forverring av symptomer. Resultatet vil dermed bli en lavere rapportering av PEM enn hvis de samme individene hadde blitt utsatt for de nivåene av fysisk, ortostatisk eller kognitivt stress eller kombinasjoner av disse, som de hadde før sykdomsstart.

### **Kartlegging av PEM i pediatrik ME/CFS**

Det finnes ingen standardmetode for å måle eller kartlegge PEM hos barn. Ulikheter blant studiene i denne sammenheng reflekterer i noen grad variasjonen i metodene som er brukt når man spør om pasientenes symptomer.

### **Bevis for PEM i Pediatrik ME/CFS**

Komiteen undersøkte litteraturen som tok for seg uttrykk for PEM hos barn og unge med ME/CFS og ulikhetene sammenlignet med friske og syke kontrollpersoner. Data om forekomsten av PEM blant aktive barn eller inaktive kontrollpersoner er stort sett ikke blitt rapportert. Ingen studier med samtidige kontrollpersoner undersøkte PEM-symptomer i dagene etter en formell treningstest, og i kontrast til litteraturen om voksne var det ingen studier med hjerte-lunge-belastingstest som ble gjentatt dagen etter. (Katz et al., 2010). Lite arbeid er blitt publisert på forekomsten av PEM hos barn eller unge i mulige undergrupper av ME/CFS (for eksempel dem med gradvis innsykning versus dem med tydelig post-infeksiøs akutt innsykning).

Alle de tre studiene som involverer treningstest identifiserte autonome eller sirkulatoriske ulikheter mellom ME/CFS pasienter og kontrollpersoner under treningsaktiviteten (Katz et al., 2010; Takken et al., 2007; Wyller et al., 2008b). Katz og kolleger (2010) sammenlignet 21 ungdommer som utviklet ME/CFS etter infeksjon med mononukleose med 21 kontroller som var friske igjen etter mononukleose. Individene med ME/CFS trente mindre effektivt enn tilfrisknede kontroller, på grensen til signifikant med 11 prosent. Forskjell i prosent av forventet maksimal oksygenopptak ( $p = 0.05$ ) og en signifikant lavere maksimal oksygen puls ( $O_2$  opptak per hjerteslag) maksimal ( $p = 0.03$ ). Denne studien fant imidlertid ikke noen signifikant forskjell i maksimal arbeidskapasitet mellom ME/CFS-pasienter og kontrollpersoner. Wyller og kolleger (2008b) sammenlignet 15 norske ungdommer med ME/CFS og 56 friske ungdommer. Personene med ME/CFS hadde økt sympatetisk aktivitet i hvile, med høy kardiovaskulær respons på ortostatisk stress, men med forminsknet kardiovaskulær respons på isometrisk/statisk trening. Bare èn studie undersøkte utmattelsesnivå hos pediatriske pasienter med ME/CFS og fant at ingen av barna blant de 20 som gikk igjennom treningsbelastning rapporterte om «økt utmattelsesnivå tre dager etter testen» (Takken et al., 2007, p. 582).

Til tross for begrenset forskning på effekten av treningsbelastning i pediatrisk ME/CFS finner vi at det er bevist at det er vanlig at PEM forekommer hos disse unge pasientene.

## **ORTOSTATISK INTOLERANSE OG AUTONOM DYSFUNKSJON**

Overlappingen i symptomer ved pediatrisk ortostatisk intoleranse, hovedsakelig vasovagal hypotensjon/nærsynkope (NMH) og POTS, og pediatrisk ME/CFS ble først lagt vekt på i en liten case-serie (Rowe et al., 1995) og en kontrollert studie som inkluderte både voksne og ungdommer (Bou-Holaigah et al., 1995). (Definisjonene av NMH og POTS blir diskutert i avsnittet om ortostatisk intoleranse og autonom dysfunksjon hos voksne med ME/CFS i kapittel 4.) Stewart og kolleger (1999b) beskriver i stor detalj ulikhetene mellom pasientene med ME/CFS, pasientene med POTS, og friske kontrollpersoner. Forekomsten av flere symptomer var betydelig høyere blant ME/CFS-pasienter enn hos friske kontrollpersoner: utmattelse (100 versus 8 prosent), svimmelhet (100 versus 15 prosent), kognitive

problemer (100 versus 0 prosent), treningsintoleranse (96 versus 23 prosent), hodepine (92 versus 23 prosent), søvnforstyrrelser (80 versus 15 prosent), and triggerpunkt (20 versus 0 prosent). Personene med POTS hadde en moderat prevalens av de samme symptomene. Av interesse var at hyppigheten av sår hals ikke skilte mellom ME/CFS-pasienter og friske barn.

Forekomsten av ortostatisk symptomer for ungdommer med ME/CFS er over 90 prosent (Stewart et al., 1999b; Wyller et al., 2008b).

### **Vurdering av Ortostatisk Intoleranse og Autonom Dysfunksjon i Pediatrisk ME/CFS**

Metodene brukt for å vurdere ortostatisk intoleranse er beskrevet i avsnittet om ortostatisk intoleranse og autonom dysfunksjon hos voksne med ME/CFS i kapittel 4.

### **Bevis for Ortostatisk Intoleranse og Autonom Dysfunksjon i Pediatrisk ME/CFS**

Komiteen gikk gjennom litteratur angående forekomsten av ortostatisk intoleranse og relaterte autonome avvik basert på både pasientrapporter og objektiv testing av pediatriske ME/CFS pasienter og forskjellene mellom disse og friske eller syke kontrollpersoner.

#### *Ortostatisk Testing i Pediatrisk ME/CFS*

Komiteen vurderte 5 studier som sammenlignet nivået av ortostatisk intoleranse mellom kontrollpersoner og pasienter med ME/CFS. Bou-Holaigah og kolleger (1995) inkluderte noen ungdommer, men gjennomsnittsalder på deltakere var 34, så denne studien er ikke tatt med her.

Stewart og kolleger (1999a) beskriver NMH, POTS, eller begge, hos 96 prosent (25/26) av ungdommene med ME/CFS under vippetest med hodet opp.

ME/CFS ungdommer hadde høyere forekomst av sirkulatoriske avvik og kliniske tegn på perifer cyanose og kalde ekstremiteter i forhold til pasienter med reflektorisk synkope og friske kontrollpersoner. Individuer

med ME/CFS hadde signifikant høyere gjennomsnittlig hjertefrekvens og lavere systolisk blodtrykk i hvile og under vippetesten sammenlignet med kontrollpersonene.

En studie som vurderte virkningen av 7 minutter stående i aktiv oppreist stilling hos 28 japanske ungdommer med ME/CFS og 20 friske ungdommer, viste at 57 prosent av pasientene med ME/CFS hadde ortostatisk intoleranse, sammenlignet med ingen av de friske kontrollpersonene ( $p < 0.01$ ), til tross for den korte varigheten av den ortostatiske utfordringen. Blant ungdommene med ME/CFS, opplevde 18/28 en forlenget reduksjon i hemoglobins oksygenbinding i løpet av de 7 minuttene de sto oppreist, sammenlignet med 4/20 kontrollpersoner ( $p < 0.01$ ), et funn som samsvarer med langsom cerebral blodgjennomstrømming (Tanaka et al., 2002).

Wyller og kolleger (2007a) i Norge undersøkte responsen på mildt ortostatisk stress (15 minutters vippetest til bare 20 grader) hos 27 ungdommer med ME/CFS og 33 kontrollpersoner. I hvile hadde de med ME/CFS en høyere total perifer motstand (TPR), lavere slagvolum (SV) og lavere edediastolisk volum (EDV) index enn kontrollpersonene. Med en 20 graders oppreist helning hadde individer med ME/CFS mer økning i puls, diastolisk blodtrykk (både  $p < 0.001$ ), gjennomsnittlig blodtrykk, og TPR, i tillegg til større nedgang i slagvolum (SV). Flere andre studier publisert av Stewarts og Wyllers grupper bekrefter funnene fra studiene deres som er nevnt over. Imidlertid er uavhengigheten av individene fra den ene studien til den andre ikke helt klar.

Galland og kolleger (2008) på New Zealand utførte en kasus-kontroll studie av 26 ungdommer med ME/CFS og 26 kontrollpersoner. Deltakerne gjennomgikk vippetest med opp til 70 grader i maksimum 30 minutter, men kunne be om at testen ble stoppet hvis de fikk ortostatiske symptomer eller ubehag før testen var ferdig. Ortostatisk intoleranse ble funnet hos 50 prosent av ME/CFS pasientene versus 20 prosent av kontrollpersonene ( $p = 0.04$ ), med POTS som det mest framtrede problemet for ME/CFS pasientene. Ungdommene med ME/CFS hadde en 3.2 ganger så høy sannsynlighet for takykardi under vippetesten.

Katz og kolleger (2012) utførte en kohortstudie der de sammenlignet responsen på 10 minutter i aktiv oppreist stilling hos 36 ungdommer med ME/CFS etter infeksjon med mononukleose og 43 tilfrisknede kontrollpersoner. 6 måneder etter tilfriskning fra infeksjonen med mononukleose, fylte 25 prosent av ME/CFS pasientene og 21 prosent av



kontrollpersonene kriteriene for ortostatisk intoleranse, en nullhypotese som skiller seg fra resten av litteraturen.

Uavhengig av ulikhetene i metodene som ble brukt ved ortostatisk testing, viser alle studiene med kontrollpersoner som undersøkte ungdommer med ME/CFS en numerisk høyere forekomst av sirkulasjonsforstyrrelser, hovedsaklig POTS og NMH, hos ME/CFS-pasientene. I de fleste studiene var ulikhetene mellom ME/CFS-pasienter og kontrollpersoner statistisk signifikant.

### *Variasjoner i hjerterytme*

Seks studier sammenlignet hjertefrekvensvariasjoner hos barn med ME/CFS og hos kontrollpersoner. (Galland et al., 2008; Stewart, 2000; Stewart et al., 1998; Wyller et al., 2007c, 2008a, 2011). Disse studiene viste at R-R intervallet og hjertefrekvensvariasjoner var redusert hos dem med ME/CFS. Alle studiene avslørte sympatisk kontroll av hjerterytme og intensivert vagal frekvens under både mild og moderat ortostatisk stress etter metoden ” Lower-body negative pressure” (en metode for å simulere ortostatisk stress). Tradisjonelle autonome tester slik som respons på Valsalva-manøver var normale hos pediatriske ME/CFS-pasienter (Stewart, 2000), imidlertid er det få studier på emnet.

### *Andre fysiologiske abnormaliteter forbundet med ortostatisk intoleranse*

Sommerfeldt og kolleger (2011) identifiserte polymorfisme i adrenerge kontrollgener som var assosiert med forskjellige/diferensielle endringer i sympatovagal ballanse i ME/CFS. Rowe og kolleger (1999) fant en sammenheng mellom ME/CFS og ortostatisk intoleranse ved Ehlers-Danlos syndrom (EDS). Sammenhengen mellom EDS, hypermobile ledd, kronisk utmattelse, og ortostatisk intoleranse er bekreftet i flere andre studier (De Wandele et al., 2014a,b; Gazit et al., 2003).

### *Behandling*

En stor randomisert kontrollert studie sammenlignet terapeutisk terapi og respons på blokkering av sympatisk tone med klonidin hos 120 ungdommer med ME/CFS.

Denne studien viste at ved å suksessfullt blokkere det sympatiske nervesystem med klonidin, som bekreftet ved lavere nivå av noradrenalin i armen som ble behandlet, førte til forverring av ME/CFS symptomene, færre skritt per dag, og lavere CRP (Sulheim et al., 2014). Resultatene var konsistente med hypotesen om at systemisk inflammasjon og sympatisk intensivering er mekanismer som kompenserer for andre fysiologiske forstyrrelser i ME/CFS hos barn.

Åpen behandling av ortostatisk intoleranse har ført til forbedring av ME/CFS-symptomer i det minste hos en undergruppe av ungdommer med ME/CFS (Bou-Holaigah et al., 1995; Rowe et al., 1995). Sulheim og kolleger (2012) rapporterte fra en kohortstudie med deltakere som ble undersøkt ved oppstart og 3 til 17 måneder senere. De bekrefter en korrelasjon med forbedring av hemodynamiske variabler ved gjentatt 20-graders vippetest, forbedring av utmattelse, PEM, konsentrasjonsvansker og generell funksjon. Forfatterne konkluderer med at påfølgende forbedring av symptomer, kardiovaskulær autonom kontroll, alvorlighetsgrad av ME/CFS-utmattelse, og funksjonstap er uforandret med en mulig årsakssammenheng ved disse variablene.

## **NEVROKOGNITIVE MANIFESTASJONER**

Nevrokognitive manifestasjoner er blant de vanligste symptomene som blir rapportert hos barn og unge med ME/CFS. Det er rapportert av 66 til 84 prosent av pasientene i nylige studier fra Australia, Nederland, og Storbritannia (Davies and Crawley, 2008; Knight et al., 2013a; Nijhof et al., 2011).

### **Vurdering av Nevrokognitive Manifestasjoner i Pediatrisk ME/CFS**

I tillegg til pasienthistorier som fokuserer på problemer med konsentrasjon, korttidsminne og oppmerksomhetsevne, finnes det mer formelle metoder som er brukt til å vurdere nevrokognitive symptomer ved ME/CFS, inkludert nevropsykologisk testing ved baseline og ved forhold som gir kognitivt eller fysiologisk stress. En slik test er en kognitiv test, som tester arbeidsminne, oppmerksomhet, konsentrasjon og prosessering av informasjon (se avsnittet ang. nevrokognitive manifestasjoner hos voksne med ME/CFS i kapittel 4). Spørreskjemaer slik som Wood Mental Fatigue

Inventory og elementer fra symptomundersøkelser for mental utmattelse blir også brukt til å vurdere ungdommer. (Bentall et al., 1993; Wood et al., 1991).

### **Bevis for Nevrokognitive Manifestasjoner i Pediatrisk ME/CFS**

Komiteen gjennomgikk litteraturen for å evaluere de nevrokognitive symptomene pediatriske pasienter med ME/CFS opplever og ulikhetene mellom friske og syke kontrollpersoner. Det er noen store fellestrekk. I studier og kliniske utvalg av de med pediatrisk ME/CFS som ikke er valgt ut på basis av større vanskeligheter med kognitive oppgaver, er resultatene av grunnleggende nevropsykologisk testing tilsvarende resultatene til friske kontrollpersoner.

Avvikene kommer til syne når deltakerne er valgt ut basert på økende problemer med hukommelse og konsentrasjon og når mer kompliserte oppgaver blir benyttet, mest framtrædende når de kombineres med ortostatisk og kognitivt stress. (Haig-Ferguson et al., 2009; Kawatani et al., 2011; Ocon et al., 2012; Stewart et al., 2012; Tomoda et al., 2007; van de Putte et al., 2008).

To studier med klart beskrevet passende metodisk framgangsmåte vurderte effekten av kombinert ortostatisk stress og økende vanskelighetsgrad på oppgavene for den samme gruppen pasienter (Ocon et al., 2012; Stewart et al., 2012). Studiene målte respons på kognitiv testing liggende og til økende ortostatisk stress (vippegrad på 0, 15, 30, 45, 60, og 75 grader). Forfatterne konkluderte med at ortostatisk stress resulterer i nevrokognitiv svekkelse ved CFS/POTS, men ikke hos friske kontrollpersoner. Stewart og kolleger (2012) fant også at den forventede økningen i cerebral blodstrømhastighet under nevrokognitiv aktivering ikke fant sted.

Disse funnene er delvis støttet av Wyller og Helland (2013), som undersøkte sammenhengen mellom symptomer og kardiovaskulær autonom kontroll hos 38 barn med ME/CFS etter NICE guidelines. Kognitive symptomer hadde signifikant og uavhengig sammenheng med en høyere hvilepuls, en økt hjertefrekvensrespons ved ortostatisk belastning, og høyere alder innenfor ungdomsaldersgruppa (Wyller og Helland, 2013).

## **SØVN-RELATERTE SYMPTOMER**

Ikke forfriskende søvn og spesifikke søvnevansker – inkludert søvnløshet, søvnsyklus-forstyrrelser og unormalt stort søvnbehov, er blant de mest vanlige symptomene som blir rapportert hos barn med ME/CFS. Utbredelsen anslås å variere mellom 84 og 96 prosent for disse søvnforstyrrelsene (Davies and Crawley, 2008; Knight et al., 2013a; Nijhof et al., 2011).

### **Vurdering av søvnrelaterte symptomer ved pediatrik ME/CFS**

Søvnproblemer blir vanligvis vurdert ved pasientenes selvrappotering under klinisk historikk. Mer formelle studier er supplementert med spørreskjemaer for søvnkvalitet, aktigrafi (elektronisk måleinstrument for søvn), og polysomnografi (søvntest). (Se avsnittet om søvnrelaterte symptomer hos voksne med ME/CFS i kapittel 4.)

### **Bevis for søvnrelaterte symptomer ved pediatrik ME/CFS**

Komiteen undersøkte litteraturen for å finne søvnrelaterte symptomer hos barn og ungdommer med ME/CFS sammenlignet med andre barn og unge (friske eller ikke). Til sammen antydte disse studiene (Bell et al., 1994; Huang et al., 2010; Knook et al., 2000; Ohinata et al., 2008; Stores et al., 1998) at barn med ME/CFS har søvnforstyrrelser, men at det ikke er vanlig med mer alvorlige søvnforstyrrelser som obstruktiv søvnapne eller narkolepsi. Studiene som ble inkludert i komiteens gjennomgang brukte ulike definisjoner og ulike målemetoder med begrenset overlapping i utfallsvariabler/forklaringsvariabler, og det var lite gjentakelse av resultatene. Funnene må derfor tolkes med forsiktighet.

To studier ga vitenskapelige data på høyt nivå (higher-level data/HLDC). Stores og kolleger utførte hjemmebasert polysomnografi for 18 britiske barn med ME/CFS og 18 kontrollpersoner. Søvnaktiviteten var lavere for dem med ME/CFS ( $p < 0.001$ ), de hadde flere oppvåkninger på mindre enn 2 minutter, flere oppvåkninger på mer enn 2 minutter, mindre NREM/non-rapid eye movement (dyp søvn) nivå 2 søvn, og mindre REM/rapid eye movement søvn (drømmesøvn).

Hurum og kolleger (2011) sammenlignet ambulerende målinger av hjertefrekvens og blodtrykk hos 44 ungdommer med ME/CFS og 52 friske

kontrollpersoner. Denne studien brukte relativt vide kriterier for ME/CFS, kravet var minst 3 måneders utmattelse uten andre somatiske symptomer. Deltakere med ME/CFS ble observert mens de overnattet på et sykehus-hotell, mens kontrollene ble observert hjemme. Under søvn hadde personene med ME/CFS signifikant høyere hjerterefrekvens, diastolsk blodtrykk, og middel arteriestrykk (MAP). De hadde også høyere hjerterefrekvens i våken tilstand.

## **INFEKSJON**

Den brå innsykningen for noen av ungdommene med ME/CFS har stimulert undersøkelsen av infeksjøs årsaker ved sykdommen. Anslag av andelen av pediatrike ME/CFS pasienter med brå og infeksjonspreget innsykning varierer stort mellom ulike studier, fra 22 prosent til 93 prosent. I en populasjonsbasert studie av 184 barn fra Nederland, fant Nijhof og kolleger (2011) en generell rate på 32 prosent med akutt oppstart. 22 prosent av disse hadde en sykdom som begynte med en tydelig infeksjon. Denne studien brukte Fukuda-kriterier. I en retrospektiv gjennomgang av 59 australske barn som ble fulgt opp ved en spesialistklinikk for ME/CFS, hadde 62 prosent et infeksjøs utbrudd (Knight et al., 2013a). I en retrospektiv kohort studie, rapporterte Sankey og kolleger (2006) akutt innsykning hos 93 prosent av barna som ble diagnostisert ved bruk av Oxford-kriteriene (Sharpe et al., 1991) og evaluert ved en engelsk ME/CFS spsjaltjeneste.

### **Vurdering av infeksjon i Pediatrisk ME/CFS**

Metodene for å vurdere sammenhengen mellom ME/CFS og infeksjoner er beskrevet i avsnittet om infeksjon hos voksne med ME/CFS i kapittel 5.

### **Bevis for infeksjon i Pediatrisk ME/CFS**

Komiteen identifiserte og gikk gjennom de to største studiene med høyest metodisk kvalitet på dette emnet. En prospektiv kohort studie undersøkte andelen med ME/CFS etter en akutt infeksjon med mononukleose (Katz et al., 2009). For å bli inkludert måtte deltakerne ha

hatt infeksjon med mononukleose, definert som positiv monospot-versjon av sykdommen. Ved 6, 12, og 24 måneder etter infeksjon, oppfylte hhv 13 prosent, 7 prosent, og 4 prosent av ungdommene kriteriene for ME/CFS, definert ved Jasons barnekriterier for ME/CFS (Jason et al., 2006). Det var en slående overvekt av jenter som oppfylte kriteriene for ME/CFS ved alle kontrolltidspunktene. Ved 6 måneder, oppfylte 11.6 prosent av jentene og 1.3 prosent av guttene kriteriene for ME/CFS, men bare jentene fortsatte å oppfylle kriteriene etter 12 og 24 måneder (Katz et al., 2009). I en separat nøstet kasus-kontroll studie, identifiserte en gradvis logistisk regresjonsanalyse (1) autonome symptomer ved baseline og (2) dager i sengen ved den opprinnelige infeksjonen som den eneste signifikante risikofaktoren for å utvikle ME/CFS etter infeksjon med mononukleose (Jason et al., 2014).

I en tverrsnittstudie hvor man sammenlignet 120 norske ungdommer med bekreftet ME/CFS og 68 friske kontrollpersoner, undersøkte Sulheim og kolleger (2014) serologi for B. burgdorferi, Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), og parvovirus B19. De samlet også inn resultater av polymerasekjedereaksjon (PCR) tester for disse organismene, i tillegg til human herpes virus type 6 (HHV-6), enterovirus, og adenovirus. Ingen av ungdommene med ME/CFS eller kontrollpersonene testet positivt for PCR B.burgdorferi, CMV, enterovirus, eller adenovirus. PCR-nivåene var lave for de andre infeksjonene, men det var ikke forskjell på pasientene med ME/CFS og de friske kontrollpersonene. Nivåer av seropositivitet for immunoglobulin G (IgG) eller immunoglobulin M (IgM) antistoffer var ikke forskjellige hos ME/CFS-pasienter og kontrollpersoner ved testing av noen av disse organismene. (Sulheim et al., 2014).

Ved undersøkelse av en opphoping, et cluster, av 7 tilfeller av ME/CFS i en landlig del av det nordlige New York, fant Bell og kolleger (1991) ikke noe bevis for at de følgende organismene var årsaken til sykdommen: Brucella species, Coxiella, CMV, EBV, human immunodeficiency virus, hepatitis B, parvovirus B19, Toxoplasma gondii, B. burgdorferi, eller Francisella tularensis. Et spørreskjema som ble distribuert i den aktuelle skolekretsen identifiserte 21 pasienter som oppfylte kriteriene til ME/CFS, inkludert 6 av de 7 opprinnelige tilfellene. Disse 21 ble sammenlignet med 42 friske kontrollpersoner slik at de koblet 2 kontroller til hvert tilfelle. Konsum av rå (upasteurisert) melk, andre familiemedlemmer med ME/CFS-symptomer, og en historie med astma og allergi skilte seg ut som risikofaktorer for å utvikle pediatrik ME/CFS.

En studie undersøkte antistoffer mot HTLV-I(humant T-celle leukemivirus) antistoffer påvist ved Western blot og HTLV-II protein sekvens ved PCR.

Det totale pediatrike materialet er rapportert inn fra 21 personer, men resultater er bare gitt for 18 barn med ME/CFS. Av disse hadde 11 (61 prosent) bevis for anti-HTLV-I antistoff versus 3/17 (18 prosent) kontroller (bestående av 7 friske voksne og 10 blodprøver fra navlestrengen til nyfødte). PCR forsterkning av retroviralt DNA var positive for HTLV-II protein hos 72 prosent av barna med ME/CFS, mot 12 prosent av kontrollene (DeFreitas et al., 1991). Ingen kontrollpersoner med samme alder ble brukt i denne studien, og i de 23 årene som er gått siden publisering av disse resultatene, er de ikke blitt uavhengig bekreftet.

En artikkel fra Skottland beskriver patogenetiske enterovirus/coxsackie B virus antistoff serumpositivitet hos 47 barn i alderen 5 til 14 år med diagnosen ME/CFS.

Ved å bruke ELISA-metoden(ensym tilknyttet immunsorbent analyse/enzyme-linked immunosorbent assay), var 18/47 (38 prosent) positive, sammenlignet med en tidligere publisert analyse av forekomst hos barn i alderen 14 år på 5.5 prosent med positiv coxsackie B virus (enterovirus) IgM (Bell et al., 1988). Andre studier, spesielt den norske fra Sulheim og kolleger (2014), bekreftet ikke en så høy blodserumverdi forekomst, og det er uklart hvorfor IgM antistoffene kunne være positive så lenge etter oppstart av ME/CFS.

En retrospektiv studie av 53 barn med ME/CFS i New Jersey fant positive blodserumverdier for EBV og/eller B. burgdorferi hos 66 prosent av pasientene. For pasienter med under 12 måneders (n = 30), 12 til 24 måneders (n = 17), eller mer enn 24 måneders (n = 6) varighet av ME/CFS, var positiv blodserumverdi for EBV eller B.(Borrelia) burgdorferi eller begge på hhv 63.3 prosent, 82.4 prosent, og 33.3 prosent, (Petrov et al., 2012).

Bevis på aktiv infeksjon har ikke blitt oppdaget etter den opprinnelige innsykningen med ME/CFS. Serologisk bevis taler mot en tilfeldig rolle hos en stor andel av pediatrike ME/CFS tilfeller av patogener som CMV, HHV-6, coxsackie virus (enterovirus), og parvovirus B19.2 (Patogener som serologiske bevis taler mot å ha en stor andel av av pediatrik ME/CFS tilfeller som er CMV, HHV6, Coxsacki virus og parvovirus B19.2) Det er imidlertid foretatt relativt få studier på enterovirus, og det er en relativ stor mangel på data angående B(Borrelia)- burgdorferi.

## **IMMUNFORSTYRRELSER**

Ettersom ME/CFS ofte starter etter en tydelig infeksjon, er et viktig moment for sykdomsmekanismene ved ME/CFS å vurdere om symptomene har årsak i en pågående infeksjon, eller om den utløsende infeksjonen oppfører seg som et «hit and run»-fenomen som starter opp immunsystemet eller andre fysiologiske dysfunksjoner som i sin tur kan forårsake kroniske symptomer.

### **Vurdering av Immunforstyrrelser i Pediatrisk ME/CFS**

Metoder for å vurdere forstyrrelse i immunsystemet er beskrevet i avsnittet om immunforstyrrelse hos voksne med ME/CFS i kapittel 5. 2 Ibid.

### **Bevis for Immunforstyrrelser i Pediatrisk ME/CFS**

Blant de fem studiene som er vurdert relevante på dette området, brukte en av dem Jasons barnekriterier på ME/CFS (Jason et al., 2006), og de andre fire brukte Fukuda-definisjonen (CDC, 2012). Disse studiene bør tolkes med forsiktighet. Flere viktige metodologiske faktorer begrenser styrken til resultatene, inkludert de relativt små størrelsene) på fire av studiene. (Broderick et al., 2012; Itoh et al., 2012; Kavelaars et al., 2000; Kennedy et al., 2010a), som reiser spørsmål om hvor representative resultatene er. Ingen av studiene som rapporterer om avvik har så vidt vi vet blitt gjentatt og bekreftet.

Studiene varierer veldig i hvilke typer immunforstyrrelse de tar for seg. Avvik ble undersøkt i de følgende områdene:

- både formerende/proliferative og hemmende responser fra T-celler på spesifikke agenser (Kavelaars et al., 2000);
- forhøyet interleukin (IL)-8 og reduksjon i IL-23 and reductions in IL-23 (Broderick et al., 2012);
- forhøyet anti-Sa (et 62 kDa-protein funnet hos dem med autoimmun fatigue syndrom) antistoffer (Itoh et al., 2012);
- forhøyet andel av lymfocytter og nøytrofiler som er i apoptose (celledød) (Kennedy et al., 2010a);
- forekomst av tilstand i immunsvaret (Rowe, 1997); and
- respons på intravenøs immunoglobulin (IVIg) (Rowe, 1997).



Kavelaars og kolleger (2000) undersøkte T-celle proliferativ/formering respons på dexamethasone (glukokortikoid), i tillegg til cytokin-produksjon ved terbutaline /bricanyl (bronkodilerende medikament) hos 15 ungdommer med ME/CFS og 14 kontrollpersoner. De perifere blodcellene hos pasienter med ME/CFS hadde høyere proliferative/formeringsrespons fra T-celler på ( $p = 0.044$ ) og en lavere hemming av proliferasjon/formering med dexamethasone / glukokortikoid ( $p = 0.001$ ). Den hemmende effekten terbutaline/bricanyl har på tumor nekrose faktoren/ TNF (et cytokin som finnes i flere celler i immunsystemet) (TNF)-alpha produksjonen var signifikant lavere hos ME/CFS-pasientene, og terbutaline/bricanyl førte til mindre økning i IL-10 produksjon.

Broderick og kolleger (2012) brukte en 16-cytokiners ELISA-analyse for å sammenligne 9 ungdommer som fylte kriteriene for ME/CFS etter infeksjon med mononukleose med 12 tilfrisknede kontrollpersoner 24 måneder etter infeksjon. Det var signifikante ulikheter i IL-8 og IL-23 mellom de to gruppene. IL-8 var signifikant høyere hos ME/CFS-pasientene. IL-2 var også høyere hos ME/CFS-pasientene, men med en mindre dramatisk forskjell fra nivåene hos kontrollpersonene enn IL-8. IL-23 var signifikant lavere hos ME/CFS pasientene. IL-5 var også lavere, men ikke så dramatisk. Katz og kolleger (2013) utførte en liten kasus-kontrollstudie av 9 ungdommer som utviklet ME/CFS etter infeksjon med mononukleose og 9 kontrollpersoner som hadde blitt friske uten komplikasjoner fra den samme sykdommen. Det var ingen forskjeller mellom gruppene i deltakernes naturlige drepeceller (NK) antall eller funksjon.

Itoh og kolleger (2012) studerte 15 japanske barn med fibromyalgi og 21 med ME/CFS over tid. Alle hadde utmattelse/fatigue. Forfatterne målte antinukleære antistoff (ANA), preciptin antistoff, T-celler, B-celler, og NK-celler. De fleste av fibromyalgi-pasientene hadde lavt positivt ANA nivå i området 1:40 til 1:80; 1 hadde anti-Sa antistoffer. Deltakerne med ME/CFS hadde høyere ANA-nivå, 11 av dem hadde økt innen det tidspunktet ME/CFS ble diagnostisert. Blant dem med ME/CFS, var 86 prosent positive for anti-Sa antistoffer. Antigenmål for anti-Sa antistoff er en synlig epitelavledet vekstfaktor som antas å gi resistens mot celledød forårsaket av stress. (Itoh et al., 2012). Disse resultatene er ikke bekreftet i større forsøk. I kontrast til data fra voksne med ME/CFS, var lymfocytgruppen og NK-celleaktivitet innenfor normalområdet hos disse ME/CFS-pasientene.

Kennedy og kolleger (2010a) undersøkte 25 barn med ME/CFS fra Storbritannia, og 23 friske kontrollpersoner. De fokuserte på markører for

oksidativt stress og målte nekrosemekanismer/celledød. ME/CFS-deltakerne hadde en signifikant lavere andel normale nøytrofile (28 versus 46 prosent) og en korresponderende høyere andel av nøytrofile under apoptose (celledød) sammenlignet med de friske barna (54 versus 36 prosent). Pasientene med ME/CFS hadde også en signifikant lavere andel normale lymfocytter (44 versus 65 prosent) og en korresponderende andel av lymfocytter i apoptose (40 versus 25 prosent).

Rowe (1997) foretok en randomisert placebo-kontrollert utprøving av IVIG (intravenøs immunglobulin) på 71 australske ungdommer med ME/CFS. Det var en signifikant forbedring av generell funksjon ved 6-måneders kontroll hos dem som hadde fått IVIG i doseringen 1 gram/kg (maks 60 grams) i måneden i 3 måneder. Cellemediert immunitet var abnormal/unaturlig hos 52 prosent av deltakerne med ME/CFS ved oppstart. Når vi ser på den vitenskapelige styrken av denne randomisert kontrollerte studien, den store deltakelsen og den rapporterte nytten av IVIG for pediatrike ME/CFS pasienter, er det påkrevet med mer undersøkelse av IVIG hos den pediatrike andelen av ME/CFS-befolkningen.

## **NEVROENDOKRINE MANIFESTASJONER**

Overlappingen av symptomer ved ME/CFS og ved binyresvikt, sammen med inkonsistente rapporter om lavere kortisolnivåer hos voksne med ME/CFS, har bidratt til å sette i gang flere undersøkelser av mulige neuroendokrine abnormaliteter ved pediatrik ME/CFS. På samme måte har rapporter om ortostatisk intoleranse ført til undersøkelser av katekolaminer og andre hormoner som er involvert i regulering av sirkulasjonen hos pediatrike ME/CFS-pasienter.

### **Vurdering av Neuroendokrine Manifestasjoner i Pediatrik ME/CFS**

Metodene for å vurdere neuroendokrine abnormaliteter er beskrevet i avsnittet som handler om neuroendokrine manifestasjoner hos voksne med ME/CFS i kapittel 5.

## **Bevis for Neuroendokrine Manifestasjoner i Pediatrisk ME/CFS**

Komiteen gikk gjennom tilgjengelig litteratur på området neuroendokrine abnormaliteter i pediatrisk ME/CFS og ulikhetene hos de friske og syke kontrollpersoner som var tilgjengelige.

### *Binyrebarksvikt/Adrenokortikale Abnormaliteter*

Flere studier fant konsistente statistisk lavere middel kortisolnivåer hos dem med ME/CFS sammenlignet med kontrollpersoner. (Nijhof et al., 2014; Segal et al., 2005; Sulheim et al., 2014; Tomoda et al., 2001). En studie i Nederland sammenlignet en gruppe med 108 ungdommer med ME/CFS og 38 kontrollpersoner, og fant at de med ME/CFS hadde lavere kortisolnivå rett etter oppvåkning. Formen på kortisolkurvene var lik både for de med ME/CFS og kontrollpersonene, og det er uklart om noen av ungdommene med ME/CFS hadde klinisk signifikante lave kortisolnivåer i motsetning til statistisk signifikante ulikheter hos kontrollpersonene. Kortisolnivåene ved oppstart forutså ikke tilfriskning fra ME/CFS under (ved) oppfølging. Hypokortisolisme ved utgangspunktet ble reversert etter tilfriskning fra ME/CFS (Nijhof et al., 2014). I en annen tverrsnittstudie som sammenlignet 120 individer med ME/CFS og 68 kontrollpersoner, utført sammen med en randomisert utprøving av klonidine, hadde de med ME/CFS lavere kortisol-til kreatininmåling ratio i urinen (Sulheim et al., 2014). Tomoda og kolleger (2001) fant også lavere nivåer av kortisol og en 3 timers forsinkelse i respons i kortisol hos ME/CFS pasienter når de brukte 24-timers kateter-målinger av kortisol hver 4. time.

Segal og kolleger (2005) brukte low-dose synacthen-test (LDST)/ACTH-test og binyrebarkutredning for å vurdere binyrebarksvikt hos 23 barn med ME/CFS og 17 kontrollpersoner med same kjønn og alder. Kontrollpersonene ble vurdert i ettertid, valgt ut fra dem med andre endokrine lidelser der en LDST hadde blitt utført med normale resultater. Ved å studere en som er i en gruppe mistenkt for å ha binyrebarksvikt burde man ha forventet bias mot funn av lavere kortisol-nivå hos pasienter med ME/CFS. Til tross for denne begrensningen, så hadde barn med ME/CFS signifikant lavere middel kortisol-nivåer enn kontrollpersonene under testperioden. Deres nivå av kortisol var lavere, og tiden det tok å nå toppnivå var lengre. Jentene hadde en mer dempet respons på binyrebarkprøver/ACTH/synacthen enn guttene.

En studie undersøkte samspillet mellom det nevroendokrine systemet og immunsystemet ved å måle kortisol, adrenocorticotropin hormon (ACTH), adrenalin, noradrenalin, og T-celle-formeringsrespons på Phytohemagglutinin (lektin) og dexamethasone (kortikosteroid); cytokinproduksjon i respons på terbutaline; og respons på corticotropin-releasing hormone (kortikosteroidfrigjørende hormon) (CRH) hos en liten gruppe med ME/CFS pasienter og kontrollpersoner. ACTH og kortisolresponser var like i respons til CRH. Pasientene med ME/CFS hadde høyere proliferative/formerende respons av T-celler til phytohemagglutinin (lektin), men lavere hemmet formering med dexamethasone (kortikosteroid). Den hemmende effekten av terbutaline (Bricanyl) på TNF-alfa (tumor-nekrosefaktor) produksjon var lavere hos ME/CFS-pasienter, og det var mindre forbedring av IL-10 produksjonen (Kavelaars et al., 2000).

Det er imidlertid viktig å merke seg at selv i studier som rapporterer om lavere kortisolnivåer hos ungdom med ME/CFS enn hos kontrollpersonene, så er middelverdien på kortisolnivåene rapportert hos ME/CFS pasienter innenfor normalområdet. Svært lite arbeid er gjort for å fastslå om ulikhetene i kortisol er relatert til unormal søvnsyklus slik det er foreslått i noen studier av voksne, eller om det er en sekundær refleksjon av en annen side ved det å være kronisk syk.

### *Katekolaminer*

To studier fant forhøyet nivå av liggende adrenalin og noradrenalin i pediatriske ME/CFS-pasienter sammenlignet med kontrollpersoner (Sulheim et al., 2014; Wyller et al., 2008b). Kavelaars og kolleger (2000) fant også høyere adrenalin-nivåer, men ingen forskjeller i liggende noradrenalin-nivåer hos ME/CFS-pasienter sammenlignet med kontrollpersoner. Ingen ulikheter ble funnet mellom pasienter og kontrollpersoner i måling av dopamin, normetadrenalin, og metadrenalin i hvile (Wyller et al., 2007b).

### *Temperaturregulering*

Tomoda og kolleger (2001) overvåket basal kroppstemperatur hos 41 japanske barn med ME/CFS og 9 kontrollpersoner. De fant at middel og nadir kjerne-kroppstemperatur var høyere hos ME/CFS pasientene enn hos kontrollpersonene (both  $p < 0.0001$ ).

Wyller og kolleger (2007b) studerte termoregulatorisk respons hos 15 norske ME/CFS ungdommer og 57 kontrollpersoner. Ved oppstart, hadde ME/CFS-pasientene høyere noradrenalin, adrenalin, og øre-temperatur enn kontrollpersonene. Under nedkjøling av en hånds ytterste del ble hudens blodstrøm redusert, sammentrekning av blodårene skjedde ved lavere temperatur og øre-temperatur sank mer. Imidlertid økte katekolaminer på samme måte i de to gruppene.

### *Andre nevroendokrine funn*

Knook og kolleger (2000) undersøkte melatonin-nivåene i spytt hos 13 ungdommer med ME/CFS og 15 kontrollpersoner. Innsøvnings- og varighet var det samme i de to gruppene, men melatoninnivåene var høyere hos ME/CFS-pasientene, særlig etter 10 PM. Wyller og kolleger (2010) undersøkte 67 norske ungdommer med ME/CFS og 55 kontrollpersoner. Antidiuretisk hormon (ADH) nivåer var lavere hos pasienter med ME/CFS. Reninaktivitet i plasma og osmolalitet (osmotisk trykkmåling) var økt; aldosteron, cortisol, og kjønnshormoner var ikke forskjellig. Segal og kolleger (2005) fant at thyroidea-stimulerende hormoner (TSH), fritt thyroxin, og prolaktin ikke var ulike mellom ME/CFS- og kontrollgruppene. Nivåene av dehydroepiandrosteron (steroidhormon)(DHEA), androstenedion (binyresteroidhormon) (A4), og 17-hydroxyprogesterone (steroidhormon) (17-OHP) hos ME/CFS-pasienter var like som normalene for alders- og pubertetsstadiet. Disse funnene er relevante sett i lys av den høye forekomsten av ortostatisk og sirkulatorisk dysfunksjon ved pediatrik ME/CFS.

En studie som trakk fram at traumatiske opplevelser i barndommen har en rolle i ME/CFS brukte den vide empiriske definisjonen av ME/CFS, hvilket resulterte i et skjevt utvalg med overrepresentasjon av individer med depresjon og posttraumatisk stressyndrom (PTSD) (Heim et al., 2009). Den uvanlig høye andelen av pasienter med alvorlige psykiatriske problemer forklarer trolig at studien fant en sammenheng mellom ME/CFS og uheldige opplevelser i barndommen. Ingen andre studier har antydning av en høyere andel av traumatiske barndomsopplevelser hos pasienter med bekreftet ME/CFS i motsetning til ved uspesifisert kronisk fatigue. I en studie av 22 norske ungdommer med ME/CFS, rapporterte ingen av deltakerne som om tidligere seksuelt misbruk. (Gjone og Wyller, 2009).

## ANDRE SYMPTOMER

Fatigue er gjennomgående ved pediatrik ME/CFS, vanligvis i en slik grad at det kombinert med andre symptomer er tilstrekkelig til å gi markert funksjonell svekkelse (Davies and Crawley, 2008; Knight et al., 2013a; Nijhof et al., 2011). Kennedy og kolleger (2010b) viste at blant 25 barn med ME/CFS, som ble rekruttert via støttegrupper i Storbritannia, var det bare 1 som deltok i vanlig skolegang. Sammenlignet med friske kontrollpersoner, var resultatene gruppen med ME/CFS fikk på spørreskjemaet Child Health lavest på områdene total helse, fysisk funksjon, og sosiale begrensninger på grunn av fysiske problemer. Pasienter med ME/CFS hadde lavere fysisk funksjon og større generelle helseplager enn barn med type 1 diabetes og astma. Av 211 barn med ME/CFS som var henvist til en spesialistklinikk i England, var 62 prosent på skolen 2 dager i uka eller mindre. Den faktoren som har størst sammenheng med tilstedeværelse på skolen var bedret fysisk funksjon, mens angst, samt kjønn og alder ved vurdering ikke hadde noe å si. Økende fatigue var assosiert med forverring av fysisk funksjon. (Crawley and Sterne, 2009).

I pediatrike ME/CFS-studier er forekomsten av smertesymptomer hos deltakerne relativt vanlig på oppstarttidspunktet av ME/CFS, som demonstrert ved en studie av australske barn (Knight et al., 2013a), en tverrsnittstudie av nederlandske ungdommer (Nijhof et al., 2011), og en studie/forskning av en stor befolkningsstudie av britiske barn (Davies and Crawley, 2008). Det mest framtreende smertesymptomet er hodepine, rapportert hos 75-81 prosent av pasientene i disse studiene. Rapporter om andre smertesymptomer er mye mer variable fra studie til studie, og til sammen mindre vanlig enn rapportene av hodepine. Myalgi ble observert i 52 til 73 prosent, magesmerter i 16 til 100 prosent, leddsmerter i 12 til 67 prosent, sår hals i 25 til 62 prosent, og ømme lymfekjertler i 12 til 50 prosent av barna (Bell, 1995b; Davies and Crawley, 2008; Knight et al., 2013a; Nijhof et al., 2011).

## SYMPTOMLISTE

To pediatriske studier benyttet faktoranalyse for å undersøke om ME/CFS-symptomer kan grupperes på en måte som definerer separate fenotyper eller egenskaper. Rowe og Rowe (2002) fant at mønsteret i symptomene hos ungdommer med ME/CFS var likt mønsteret hos australske voksne, selv om kvalme, magesmerter, feber, svettetokter, sår hals, og såre lymfekjertler var vanligere hos ungdommene. Studien deres inkluderte 189 ungdommer mellom 10 og 18 år som hadde en tydelig innsykning av ME/CFS i løpet av timer til flere dager, og 68 unge, friske kontrollpersoner. Blant pasientene med ME/CFS hadde mer enn 87 prosent opplevd følgende i løpet av måneden før: forlenget fatigue (utmattelse) etter bare liten aktivitet, hodepine, trang til mer søvn, tap av konsentrasjonsevne, forstyrret søvn, alvorlig muskeltretthet, og myalgi etter små anstrengelser og lav aktivitet. Hos mer enn 60 prosent ble disse symptomene gradert som moderat alvorlige til alvorlige. Det er interessant at 14 av disse symptomene hadde lav responsfrekvens både blant ME/CFS-pasienter og kontrollpersoner, og ble gruppert som somatiske/fysiske eller ufrivillige muskelfornemmelser. Disse faktorene passet ikke med dataene og forklarte mindre enn 79 prosent av variasjon og co-variasjon. Rapporterte symptomer som ikke hadde sammenheng med ME/CFS hadde lav frekvens. Forfatterne konkluderte med at det var minimale bevis for psykosomatiske lidelser eller somatiseringslidelser blant pasienter med ME/CFS. I motsetning til anvendt faktoranalyse på 24 symptomer som vurderes til å være fremtredende på grunnlag av hyppighet og alvorlighetsgrad her identifisert i fem hovedfaktorer som kunne grupperes, nemlig muskelsmerter og fatigue (utmattelse), nevrokognitive faktorer, mage- hode- og brystsmarter, nevrofysiologisk, og immunologisk. Denne modellen forklarte 97 prosent av variasjonen og co-variasjonen i den observerte datamengden. De immunologiske symptomene hadde signifikant direkte og indirekte innflytelse på de andre fire nøkkelsymptomfaktorene og ble derfor vurdert til å være hovedsaken (Rowe og Rowe, 2002).

May og kolleger (2010) utførte en utforskende gruppeanalyse på 333 barn og unge som ble vurdert ved Bath spesialistklinikk for ME/CFS. Median-alderen blant deltakerne var 14.9 år, med et spenn fra 2 til 18 år. Tre hovedgrupper ble identifisert. Basert på symptomgrupper ble de definert som muskel-og skjelettsmerter, migrene og sår hals. Gruppen med muskel-og skjelettlidelse hadde den tyngste symptombyrden på muskelsmerter, leddsmerter, overfølsomhet for berøring, og ser ut til å være nærmest til kategorien for muskelsmerter og fatigue i den australske

modellen. Migrenegruppen hadde mest hodepine, magesmerter, kvalme, lyd- og lyssensivitet, svimmelhet, og er mest lik gruppen med mage- hode- og brystmerter i den australske modellen. Undergruppen med hovedsymptom sår hals hadde flest symptomer fra sår hals og ømme lymfekjertler og virket derfor mest lik den immunologiske gruppen i den australske modellen. Den britiske faktoranalysen identifiserte ikke faktorer som tilsvarte de nevrokognitive og nevrofysiologiske modellene i det australske arbeidet. Blant de tre undergruppene ble symptomet muskel- og skjelettsmerter mest assosiert med fatigue (utmattelse), mens gruppen med sår hals var den mildest angrepne gruppen. Migrenegruppen hadde lavest fysisk funksjon og hadde høyest skolefravær. Ingen av undergruppene hadde sammenheng med depresjon, men migrenegruppen hadde økt risiko for angst (May et al., 2010).

De to faktoranalysene oppnådde slik noe kvalitativ likhet selv om sammenligningen blir begrenset av de ulike metodene som ble brukt til å gruppere og vurdere symptomene og av typen symptombeskrivelser som ble samlet inn. For eksempel var verifisering av svimmelhet og andre symptomer på ortostatisk intoleranse ikke komplett. Det er uvisst om de heterogene fenotypene reflekterer distinkte patofysiologiske faktorer.

## **OPPSUMMERING**

Selv om tilgjengelige studier antyder bare små nevrokognitive problemer i hvile, viser/utvikler barn og unge med ME/CFS mer robuste og signifikante kognitive avvik (abnormaliteter) under forhold som ortostatisk stress eller forstyrrelse.

Bevismaterialet antyder også at PEM og uforfriskende søvn er vanlig i pediatrik ME/CFS, selv om flere studier er nødvendig for å oppdage, karakterisere og vurdere den optimale måten å vurdere disse fenomenene hos barn. Dataene om ortostatisk intoleranse (dvs. POTS og NMH) og autonom dysfunksjon i pediatrik ME/CFS er sterke og konsistente på tvers av definisjoner og sykdomskriterier. Til tross for bevisene for at disse ulike smertesymptomene er vanlige blant pasientene, så er variasjonen i forekomsten av disse symptomene så stor at dette støtter komiteens avgjørelse om å ikke ta med smerte som et kriterium for en ME/CFS diagnose. Det er godt dokumentert at ME/CFS kan utvikles etter EBV og non-EBV infeksjoner av mononukleose. Det er ikke bevis for at andre sykdomsfremkallende organismer/patogener med sikkerhet er assosiert



med utvikling av pediatrik ME/CFS. Det er ingen bevis for klassisk immunsvikt etter endokrine forstyrrelser ved pediatrik ME/CFS, men litteraturen beskriver flere små avvik i immunsystemet og det endokrine systemets funksjon hos rammede barn og unge. Disse funnene må tolkes med forsiktighet ettersom det er flere viktige metodologiske mangler og mangel på tilbakemelding av disse studiene.

Komiteen har anbefalt 6 måneders varighet av symptomer før en ME/CFS-diagnose kan stilles hos barn, basert på litteraturen beskrevet tidligere i kapittelet. Allikevel understreker komiteen at dette tidskriteriet ikke skal hindre oppstart av passende symptombasert behandling lenge før 6 måneder har gått for barn som opplever langvarig utmattelse. Symptomatisk behandling kan starte på hvilket som helst tidspunkt etter innsykning med utmattelse ettersom den diagnostiske prosessen fortsetter å evaluere og ekskludere andre mulige årsaker til at pasienten har disse symptomene. Kapittel 7 presenterer komiteens anbefalinger av diagnosekriterier for ME/CFS hos barn og unge.

***Konklusjon:*** Det er tilstrekkelig bevis for at ortostatisk intoleranse og autonom dysfunksjon er vanlig ved pediatrik ME/CFS; at nevrokognitive abnormaliteter/avvik kommer til syne når pediatrike ME/CFS-pasienter blir testet under forhold med ortostatisk stress eller forstyrrelser; og at det er en høy forekomst av tydelig fatigue, uforfriskende søvn, og post-exertional forverring av symptomer hos disse pasientene. Det er også tilstrekkelig bevis for at pediatrik ME/CFS kan følge etter en akutt infeksjon med mononukleose og EBV.

## REFERANSER

- Andersen, M. M., H. Permin, and F. Albrecht. 2004. Illness and disability in Danish chronic fatigue syndrome patients at diagnosis and 5-year follow-up. *Journal of Psychosomatic Research* 56(2):217-229.
- Bell, D. S. 1995a. Chronic fatigue syndrome in children and adolescents: A review. *Focus & Opinion Pediatrics* 1(5).
- Bell, D. S. 1995b. Chronic fatigue syndrome in children. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 1(1):9-33.
- Bell, D. S., K. M. Bell, and P. R. Cheney. 1994. Primary juvenile fibromyalgia syndrome and chronic fatigue syndrome in adolescents. *Clinical Infectious Diseases* 18 (Suppl. 1):S21-S23.
- Bell, D. S., K. Jordan, and M. Robinson. 2001. Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 107(5):994-998.
- Bell, E. J., R. A. McCartney, and M. H. Riding. 1988. Coxsackie B viruses and myalgic encephalomyelitis. *Journal of the Royal Society of Medicine* 81(6):329-331.
- Bell, K. M., D. Cookfair, D. S. Bell, P. Reese, and L. Cooper. 1991. Risk factors associated with chronic fatigue syndrome in a cluster of pediatric cases. *Reviews of Infectious Diseases* 13(Suppl. 1):S32-S38.
- Bentall, R. P., G. C. Wood, T. Marrinan, C. Deans, and R. H. T. Edwards. 1993. A brief mental fatigue questionnaire. *British Journal of Clinical Psychology* 32(3):375-377.
- Bou-Holaigah, I., P. C. Rowe, J. Kan, and H. Calkins. 1995. The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *Journal of the American Medical Association* 274(12):961-967.
- Broderick, G., B. Z. Katz, H. Fernandes, M. A. Fletcher, N. Klimas, F. A. Smith, M. R. O'Gorman, S. D. Vernon, and R. Taylor. 2012. Cytokine expression profiles of immune imbalance in post-mononucleosis chronic fatigue. *Journal of Translational Medicine* 10:191.
- Cairns, R., and M. Hotopf. 2005. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine (Oxford)* 55(1):20-31.
- Carruthers, B. M., A. K. Jain, K. L. De Meirleir, D. L. Peterson, N. G. Klimas, A. M. Lemer, A. C. Bested, P. Flor-Henry, P. Joshi, A. C. P. Powles, J. A. Sherkey, and M. I. Van de Sande. 2003. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (Canadian case definition). *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 11(1):7-115.
- Carruthers, B. M., M. I. Van de Sande, K. L. De Meirleir, N. G. Klimas, G. Broderick, T. Mitchell, D. Staines, A. C. P. Powles, N. Speight, R. Vallings, L.

Bateman, B. Baumgarten-Austrheim, D. S. Bell, N. Carlo-Stella, J. Chia, A. Darragh, D. Jo, D. Lewis, A. R. Light, S. Marshall-Gradisbik, I. Mena, J. A. Mikovits, K. Miwa, M. Murovska, M. L. Pall, and S. Stevens. 2011. Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *Journal of Internal Medicine* 270(4):327-338.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). 2012. *Chronic fatigue syndrome: 1994 case definition*. <http://www.cdc.gov/cfs/case-definition/1994.html> (accessed December 16, 2013).

Chalder, T., R. Goodman, S. Wessely, M. Hotopf, and H. Meltzer. 2003. Epidemiology of chronic fatigue syndrome and self reported myalgic encephalomyelitis in 5-15 year olds: Cross sectional study. *British Medical Journal* 327(7416):654-655.

Crawley, E., and J. A. Sterne. 2009. Association between school absence and physical function in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood* 94(10):752-756.

Crawley, E. M., A. M. Emond, and J. A. C. Sterne. 2011. Unidentified chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: Surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ Open* 1(2).

Davies, S., and E. Crawley. 2008. Chronic fatigue syndrome in children aged 11 years old and younger. *Archives of Disease in Childhood* 93(5):419-422.

De Wandele, I., P. Calders, W. Peersman, S. Rimbaut, T. De Backer, F. Malfait, A. De Paepe, and L. Rombaut. 2014a. Autonomic symptom burden in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome: A comparative study with two other EDS types, fibromyalgia, and healthy controls. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44(3):353-361.

De Wandele, I., L. Rombaut, L. Leybaert, P. Van de Borne, T. De Backer, F. Malfait, A. De Paepe, and P. Calders. 2014b. Dysautonomia and its underlying mechanisms in the hypermobility type of Ehlers-Danlos syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 44(1):93-100.

DeFreitas, E., B. Hilliard, P. R. Cheney, D. S. Bell, E. Kiggundu, D. Sankey, Z. Wroblewska, M. Palladino, J. P. Woodward, and H. Koprowski. 1991. Retroviral sequences related to human T-lymphotropic virus type II in patients with chronic fatigue immune dysfunction syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 88(7):2922-2926.

Dowsett, E. G., and J. Colby. 1997. Long-term sickness absence due to ME/CFS in UK schools: An epidemiological study with medical and educational implications. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 3(2):29-42.

Farmer, A., T. Fowler, J. Scourfield, and A. Thapar. 2004. Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents. *British Journal of Psychiatry* 184:477-481.

- Galland, B. C., P. M. Jackson, R. M. Sayers, and B. J. Taylor. 2008. A matched case control study of orthostatic intolerance in children/adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatric Research* 63(2):196-202.
- Gazit, Y., A. M. Nahir, R. Grahame, and G. Jacob. 2003. Dysautonomia in the joint hypermobility syndrome. *American Journal of Medicine* 115(1):33-40.
- Gill, A. C., A. Dosen, and J. B. Ziegler. 2004. Chronic fatigue syndrome in adolescents: A follow-up study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 158(3):225-229.
- Gjone, H., and V. B. Wyller. 2009. Chronic fatigue in adolescence—autonomic dysregulation and mental health: An exploratory study. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 98(8):1313-1318.
- Haig-Ferguson, A., P. Tucker, N. Eaton, L. Hunt, and E. Crawley. 2009. Memory and attention problems in children with chronic fatigue syndrome or myalgic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood* 94(10):757-762.
- Heim, C., U. M. Nater, E. Maloney, R. Boneva, J. F. Jones, and W. C. Reeves. 2009. Childhood trauma and risk for chronic fatigue syndrome association with neuroendocrine dysfunction. *Archives of General Psychiatry* 66(1):72-80.
- Holder, N. 2010. Local family feels vindicated by breakthrough research. *Mountain Xpress*. September 14. <http://mountainx.com/news/community-news/091510local-family-feelsvindicated-by-breakthrough-research> (accessed April 15, 2014).
- Huang, Y., B. Z. Katz, C. Mears, G. W. Kielhofner, and R. Taylor. 2010. Postinfectious fatigue in adolescents and physical activity. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 164(9):803-809.
- Hurum, H., D. Sulheim, E. Thaulow, and V. B. Wyller. 2011. Elevated nocturnal blood pressure and heart rate in adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 100(2):289-292.
- Itoh, Y., T. Shigemori, T. Igarashi, and Y. Fukunaga. 2012. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in children. *Pediatrics International* 54(2):266-271.
- Jason, L. A., D. S. Bell, K. Rowe, E. L. S. Van Hoof, K. Jordan, C. Lapp, A. Gurwitt, T. Miike, S. Torres-Harding, and K. De Meirleir. 2006. A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 13(2-3):1-44.
- Jason, L. A., N. Porter, E. Shelleby, L. Till, D. Bell, C. Lapp, K. Rowe, and K. L. De Meirleir. 2010. Examining criteria to diagnose ME/CFS in pediatric samples. *Journal of Behavioral Health and Medicine* 3:186-195.

- Jason, L. A., B. Z. Katz, Y. Shiraishi, C. Mears, Y. Im, and R. R. Taylor. 2014. Predictors of post-infectious chronic fatigue syndrome in adolescents. *Health Psychology & Behavioural Medicine* 2(1):41-51.
- Jordan, K. M., L. A. Jason, C. J. Mears, B. Z. Katz, A. Rademaker, C. F. Huang, J. Richman, W. McCready, P. M. Ayers, and K. K. Taylor. 2006. Prevalence of pediatric chronic fatigue syndrome in a community-based sample. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 13(2-3):75-78.
- Katz, B. Z., Y. Shiraishi, C. J. Mears, H. J. Binns, and R. Taylor. 2009. Chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics* 124(1):189-193.
- Katz, B. Z., S. Boas, Y. Shiraishi, C. J. Mears, and R. Taylor. 2010. Exercise tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *The Journal of Pediatrics* 157(3):468-472.
- Katz, B. Z., J. M. Stewart, Y. Shiraishi, C. J. Mears, and R. Taylor. 2012. Orthostatic tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *Clinical Pediatrics* 51(9):835-839.
- Katz, B. Z., D. Zimmerman, M. R. G. Gorman, C. J. Mears, Y. Shiraishi, and R. Taylor. 2013. Normal salivary cortisol and NK cell function in adolescents with chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis. *Archives of Pediatric Infectious Diseases* 2(4):211-216.
- Kavelaars, A., W. Kuis, L. Knook, G. Sinnema, and C. J. Heijnen. 2000. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85(2):692-696.
- Kawatani, J., K. Mizuno, S. Shiraishi, M. Takao, T. Joudoi, S. Fukuda, Y. Watanabe, and A. Tomoda. 2011. Cognitive dysfunction and mental fatigue in childhood chronic fatigue syndrome—a 6-month follow-up study. *Brain & Development* 33(10):832-841.
- Kennedy, G., F. Khan, A. Hill, C. Underwood, and J. J. F. Belch. 2010a. Biochemical and vascular aspects of pediatric chronic fatigue syndrome. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 164(9):817-823.
- Kennedy, G., C. Underwood, and J. J. Freda Belch. 2010b. Physical and functional impact of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in childhood. *Pediatrics* 125(6):e1324-e1330.
- Knight, S., A. Harvey, L. Lubitz, K. Rowe, C. Reveley, F. Veit, S. Hennel, and A. Scheinberg. 2013a. Paediatric chronic fatigue syndrome: Complex presentations and protracted time to diagnosis. *Journal of Paediatrics and Child Health* 49(11):919-924.
- Knight, S. J., A. Scheinberg, and A. R. Harvey. 2013b. Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A systematic review. *Journal of Adolescent Health* 53(2):154-165.

- Knook, L., A. Kavelaars, G. Sinnema, W. Kuis, and C. J. Heijnen. 2000. High nocturnal melatonin in adolescents with chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85(10):3690-3692.
- May, M., A. Emond, and E. Crawley. 2010. Phenotypes of chronic fatigue syndrome in children and young people. *Archives of Disease in Childhood* 95(4):245-249.
- NICE (National Institute for Health Care and Excellence). 2007. *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): Diagnosis and management of CFS/ME in adults and children*. London, UK: NICE.
- Nijhof, S. L., K. Maijer, G. Bleijenberg, C. Uiterwaal, J. L. L. Kimpen, and E. M. van de Putte. 2011. Adolescent chronic fatigue syndrome: Prevalence, incidence, and morbidity. *Pediatrics* 127(5):E1169-E1175.
- Nijhof, S. L., J. M. Rutten, C. S. Uiterwaal, G. Bleijenberg, J. L. Kimpen, and E. M. Putte. 2014. The role of hypocortisolism in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 42:199-206.
- Ocon, A. J., Z. R. Messer, M. S. Medow, and J. M. Stewart. 2012. Increasing orthostatic stress impairs neurocognitive functioning in chronic fatigue syndrome with postural tachycardia syndrome. *Clinical Science* 122(5):227-238.
- Ohinata, J., N. Suzuki, A. Araki, S. Takahashi, K. Fujieda, and H. Tanaka. 2008. Actigraphic assessment of sleep disorders in children with chronic fatigue syndrome. *Brain & Development* 30(5):329-333.
- Okamoto, L. E., S. R. Raj, A. Peltier, A. Gamboa, C. Shibao, A. Diedrich, B. K. Black, D. Robertson, and I. Biaggioni. 2012. Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clinical Science* 122(4):183-192.
- Petrov, D., D. Marchalik, M. Sosin, and A. Bal. 2012. Factors affecting duration of chronic fatigue syndrome in pediatric patients. *Indian Journal of Pediatrics* 79(1):52-55.
- Rimes, K. A., R. Goodman, M. Hotopf, S. Wessely, H. Meltzer, and T. Chalder. 2007. Incidence, prognosis, and risk factors for fatigue and chronic fatigue syndrome in adolescents: A prospective community study. *Pediatrics* 119(3):e603-e609.
- Rowe, K. S. 1997. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *Journal of Psychiatric Research* 31(1):133-147.
- Rowe, K. S., and K. J. Rowe. 2002. Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In *International perspectives on child and adolescent mental health*, Vol. 2, edited by N. N. Singh, T. H. Ollendick, and A. N. Singh. Oxford, UK: Elsevier. Pp. 395-421.

- Rowe, P. C., I. Bou-Holaigah, J. S. Kan, and H. Calkins. 1995. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? *Lancet* 345(8950):623-624.
- Rowe, P. C., D. F. Barron, H. Calkins, I. H. Maumenee, P. Y. Tong, and M. T. Geraghty. 1999. Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of Pediatrics* 135(4):494-499.
- Royal College. 2004. *Evidence based guideline for the management of CFS/ME in children and young people*.  
<http://www.rcpch.ac.uk/system/files/protected/page/RCPCH%20CFS.pdf> (accessed August 15, 2014).
- Sankey, A., C. M. Hill, J. Brown, L. Quinn, and A. Fletcher. 2006. A follow-up study of chronic fatigue syndrome in children and adolescents: Symptom persistence and school absenteeism. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 11(1):126-138.
- Segal, T. Y., P. C. Hindmarsh, and R. M. Viner. 2005. Disturbed adrenal function in adolescents with chronic fatigue syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 18(3):295-301.
- Sharpe, M. C., L. C. Archard, J. E. Banatvala, L. K. Borysiewicz, A. W. Clare, A. David, R. H. Edwards, K. E. Hawton, H. P. Lambert, R. J. Lane, E. M. McDonald, J. F. Mowbray, D. J. Pearson, T. E. Peto, V. R. Preedy, A. P. Smith, D. G. Smith, D. J. Taylor, D. A. Tyrrell, S. Wessely, and P. D. White. 1991. A report—chronic fatigue syndrome—guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine* 84(2):118-121.
- Smith, M. S., J. Mitchell, L. Corey, D. Gold, E. A. McCauley, D. Glover, and F. C. Tenover. 1991. Chronic fatigue in adolescents. *Pediatrics* 88(2):195-202.
- Sommerfeldt, L., H. Portilla, L. Jacobsen, J. Gjerstad, and V. B. Wyller. 2011. Polymorphisms of adrenergic cardiovascular control genes are associated with adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatrica* 100(2):293-298.
- Stewart, J. M. 2000. Autonomic nervous system dysfunction in adolescents with postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome is characterized by attenuated vagal baroreflex and potentiated sympathetic vasomotion. *Pediatric Research* 48(2):218-226.
- Stewart, J., A. Weldon, N. Arlievsky, K. Li, and J. Munoz. 1998. Neurally mediated hypotension and autonomic dysfunction measured by heart rate variability during head-up tilt testing in children with chronic fatigue syndrome. *Clinical Autonomic Research* 8(4):221-230.
- Stewart, J. M., M. H. Gewitz, A. Weldon, N. Arlievsky, K. Li, and J. Munoz. 1999a. Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics* 103(1):116-121.

Stewart, J. M., M. H. Gewitz, A. Weldon, and J. Munoz. 1999b. Patterns of orthostatic intolerance: The orthostatic tachycardia syndrome and adolescent chronic fatigue. *Journal of Pediatrics* 135(2, Pt. 1):218-225.

Stewart, J. M., M. S. Medow, Z. R. Messer, I. L. Baugham, C. Terilli, and A. J. Ocon. 2012. Postural neurocognitive and neuronal activated cerebral blood flow deficits in young chronic fatigue syndrome patients with postural tachycardia syndrome. *American Journal of Physiology—Heart & Circulatory Physiology* 302(5):H1185-H1194.

Stores, G., A. Fry, and C. Crawford. 1998. Sleep abnormalities demonstrated by home polysomnography in teenagers with chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* 45(1):85-91.

Sulheim, D., H. Hurum, I. B. Helland, E. Thaulow, and V. B. Wyller. 2012. Adolescent chronic fatigue syndrome; a follow-up study displays concurrent improvement of circulatory abnormalities and clinical symptoms. *BioPsychoSocial Medicine* 6.

Sulheim, D., E. Fagermoen, A. Winger, A. M. Andersen, K. Godang, F. Muller, P. C. Rowe, J. P. Saul, E. Skovlund, M. G. Oie, and V. B. Wyller. 2014. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome: A combined cross-sectional and randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics* 168(4):351-360.

Takken, T., T. Henneken, E. van de Putte, P. Helders, and R. Engelbert. 2007. Exercise testing in children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *International Journal of Sports Medicine* 28(7):580-584.

Tanaka, H., R. Matsushima, H. Tamai, and Y. Kajimoto. 2002. Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *Journal of Pediatrics* 140(4):412-417.

Tomoda, A., T. Jhodoi, and T. Miike. 2001. Chronic fatigue syndrome and abnormal biological rhythms in school children. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 8(2):29-37.

Tomoda, A., K. Mizuno, N. Murayama, T. Joudoi, T. Igasaki, M. Miyazaki, and T. Miike. 2007. Event-related potentials in Japanese childhood chronic fatigue syndrome. *Journal of Pediatric Neurology* 5(3):199-208.

van de Putte, E. M., K. B. Bocker, J. Buitelaar, J. L. Kenemans, R. H. Engelbert, W. Kuis, J. L. Kimpen, and C. S. Uiterwaal. 2008. Deficits of interference control in adolescents with chronic fatigue syndrome. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 162(12):1196-1197.

Van Geelen, S. M., R. J. Bakker, W. Kuis, and E. M. Van De Putte. 2010. Adolescent chronic fatigue syndrome: A follow-up study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 164(9):810-814.



- Walford, G. A., W. M. Nelson, and D. R. McCluskey. 1993. Fatigue, depression, and social adjustment in chronic fatigue syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 68(3):384-388.
- Werker, C. L., S. L. Nijhof, and E. M. van de Putte. 2013. Clinical practice: Chronic fatigue syndrome. *European Journal of Pediatrics* 172(10):1293-1298.
- Wood, G. C., R. P. Bentall, M. Gopfert, and R. H. T. Edwards. 1991. A comparative psychiatric-assessment of patients with chronic fatigue syndrome and muscle disease. *Psychological Medicine* 21(3):619-628.
- Wyller, V. B., and I. B. Helland. 2013. Relationship between autonomic cardiovascular control, case definition, clinical symptoms, and functional disability in adolescent chronic fatigue syndrome: An exploratory study. *BioPsychoSocial Medicine* 7(1).
- Wyller, V. B., R. Due, J. P. Saul, J. P. Amlie, and E. Thaulow. 2007a. Usefulness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls. *American Journal of Cardiology* 99(7):997-1001.
- Wyller, V. B., K. Godang, L. Mørkrid, J. P. Saul, E. Thaulow, and L. Walløe. 2007b. Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: Relation to clinical symptoms. *Pediatrics* 120(1):e129-e137.
- Wyller, V. B., J. P. Saul, J. P. Amlie, and E. Thaulow. 2007c. Sympathetic predominance of cardiovascular regulation during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *Clinical Physiology and Functional Imaging* 27(4):231-238.
- Wyller, V. B., R. Barbieri, E. Thaulow, and J. P. Saul. 2008a. Enhanced vagal withdrawal during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 13(1):67-73.
- Wyller, V. B., J. P. Saul, L. Walloe, and E. Thaulow. 2008b. Sympathetic cardiovascular control during orthostatic stress and isometric exercise in adolescent chronic fatigue syndrome. *European Journal of Applied Physiology* 102(6):623-632.
- Wyller, V. B., J. A. Evang, K. Godang, K. K. Solhjell, and J. Bollerslev. 2010. Hormonal alterations in adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics* 99(5):770-773.
- Wyller, V. B., R. Barbieri, and J. P. Saul. 2011. Blood pressure variability and closed-loop baroreflex assessment in adolescent chronic fatigue syndrome during supine rest and orthostatic stress. *European Journal of Applied*