

# Kunskapsfronten inom ME-fältet

Kerstin Heiling, leg. psykolog, PhD<sup>1</sup>

## Sammanfattning

Denna översikt syftar till att sammanställa aktuell information om ME/CFS i oktober 2021.

- ME/CFS är en somatisk sjukdom med påvisade störningar i det centrala och autonoma nervsystemet, samt i immunologiska och energiproducerande funktioner
- Den medför funktionsnedsättningar, som kan bli mycket allvarliga.
- Kunskaperna kring ME/CFS växer nu snabbt genom aktiv internationell forskning

ME/CFS är erkänt av världshälsoorganisationen WHO sedan 1969 och klassas som en neurologisk sjukdom med diagnoskoden G93.3 i ICD-10.

<sup>1</sup> Riksförbundet för ME-patienter (RME)

## Svenska rapporter (2018)

### SBU:s systematiska översikt

SBU konstaterar i *Myalgisk Encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS) – En systematisk översikt* [1] bland annat att det för närvarande saknas studier som etablerar en specifik läkemedelsbehandling vid ME/CFS och lyfter även fram vikten av korrekt diagnostik.

Där konstateras också att *Personer med ME/CFS får ofta svårt att utföra vardagliga sysslor, upprätthålla sociala relationer och klara av arbete eller studier. En del får så svåra symtom att de inte kan lämna hemmet eller ens sängen.*

### Socialstyrelsens översikt över kunskapsläget

Aktuellt kunskapsläge och förutsättningar för att stödja vården med kunskapsstöd eller försäkringsmedicinskt beslutsstöd. Rapporten finns publicerad på hemsidan [2].

Tyvärr har Socialstyrelsen i översikterna inte beaktat den snabba och omfattande kunskapsutveckling som sker utanför Sverige. Socialstyrelsen har sökt en svensk konsensus om kunskapsläget kring ME/CFS, men följderna blir att alltför begränsade kunskaper kring ME/CFS redovisas.

Föreliggande kunskapsöversikt har ambitionen att komplettera med en internationell bild av det aktuella kunskapsläget.

## Internationella kunskapskällor

### CDC

På amerikanska folkhälsomyndigheten CDCs webbsida om ME/CFS [3] konstateras att ME/CFS är en allvarlig kronisk somatisk systemsjukdom och därmed avvisas synsättet att ME/CFS skulle vara en psykogen sjukdom.

CDC konstaterar vidare att ME/CFS-patienter är så funktionsnedsatta att basala dagliga aktiviteter påverkas, att de flesta har svårt att delta i arbetslivet och sitt sociala liv och att minst 25 % är bundna till hemmet eller sängliggande. Man lyfter fram medicinsk symtomlindrande behandling samt nödvändigheten av att undvika ”push-krasch-cykler”, en metod vanligtvis kallad pacing eller aktivitetsbalans.

På CDC:s webbsida sammanställs också aktuell kunskap om relationen mellan ME/CFS och covid-19.

### National Academy of Medicine

Institute of Medicine, numera kallat National Academy of Medicine (IOM/NAM), är en del av den amerikanska vetenskapsakademien National Academy of Sciences. Rapporten *Institute of Medicine/National Academy of Medicine: Beyond ME/CFS: Redefining an illness* [4] om ME/CFS från 2015 var beställd av amerikanska hälsodepartementet, CDC, NIH, Social Security Administration, motsvarigheten till SBU (AHRQ) och FDA. Den arbetsgrupp som tillsattes av IOM/NAM gick igenom drygt 9000 studier för att utvärdera evidensen kring symptom och sjukdomsmekanismer vid ME/CFS. I rapporten slås fast att ME/CFS är en allvarlig, kronisk och komplex multisystemsjukdom som är svårt funktionsnedsättande. Ofta berövas den drabbade helt på sitt liv.

Vetenskaplig evidens visar att kardinalsymptomet vid ME/CFS är ansträngningsutlöst försämring (Post-Exertional Malaise, PEM) och med objektiva mätmetoder påvisas tydlig nedsättning dag 2 jämfört med dag 1 vid tvådagars submaximal test av syreupptaget. Andra symtom är signifikant nedsatt funktionsförmåga, sömn som inte ger återhämtning, ortostatisk intolerans (fysiska svårigheter att stå upp) och nedsatt kognitiv förmåga. Därutöver har patienterna ofta infektionsutlöst insjuknande, smärta, halsont, svullna lymfkörtlar, neurologisk

intryckskänslighet och mag-tarm-problem. Det finns också vetenskapliga belägg för immunfunktionsnedsättning vid ME/CFS – se nedan.

I rapporten fastslås att det är helt nödvändigt att den bristande kunskapen om ME/CFS i vården och den kraftiga underdiagnostiseringen åtgärdas. Dessutom framhålls att det är helt nödvändigt med ökade forskningsinsatser.

Efter att NAM-rapporten publicerades har den internationella forskningen om ME/CFS accelererat.

## NIH

USA:s forskningsmyndighet NIH inledde 2016 en stor satsning på biomedicinsk ME/CFS-forskning. I en omfattande klinisk studie vid NIH Clinical Center läggs speciellt fokus på post-infektiös ME/CFS med syftet att förstå sjukdomens orsak och utveckling.

NIH finansierar också ett nätverk av forskningscentra som samarbetar för att klarlägga orsakerna till ME/CFS och utveckla förbättrade behandlingsmetoder för sjukdomen. Hittills har endast ett fåtal rapporter publicerats från de olika forskningsprojekt som pågår.

Dr Francis Collins, högsta chef för NIH, skrev i en kommuniké [5] 2017 att ett antal studier indikerar avvikelser vid ME/CFS i cellulär metabolism samt immunförsvar, antingen orsakade av en autoimmun process eller av kronisk infektion och att dessa områden snarast behöver följas upp. Han skriver samtidigt att eftersom ME/CFS är en så komplex sjukdom som drabbar så många kroppsliga system, går det inte att veta från vilket område det biologiska forskningsgenombrottet kan förväntas.

## Open Medicine Foundation

Den amerikanska stiftelsen OMF [6], Open Medicine Foundation, finansierar ett antal forskningscentra med inriktning på ME/CFS, bland annat i Uppsala och anordnar återkommande forskningskonferenser. Uppsalaforskarna studerar framför allt proteiner i ryggmärgsvätskan.

## Solve ME/CFS Initiative

The Solve ME/CFS Initiative [7] är ytterligare en amerikansk ideell organisation som stödjer ME/CFS-forskning och sprider information.

## Riktlinjer för diagnostik och behandling vid ME/CFS

Eftersom kunskapen om ME/CFS är begränsad inom svensk sjukvård är det nödvändigt att hämta information från andra länder.

*ME/CFS – Primer for Clinical Practitioners* har tagits fram av den internationella läkar- och forskarorganisationen IACFS/ME och publicerats av amerikanska Departement of Health and Human Services (DHHS) [8].

En pediatrik primer har sammanställts av internationella barnläkare med erfarenhet av ME/CFS [9]. Ännu finns ingen

information på svenska till vården som specifikt handlar om barn.

I Sverige finns riktlinjer för diagnostik och behandling vid ME/CFS i Region Stockholms handläggningsprogram. Detta finns tillgängligt i SLL:s kunskapsportal [10].

*Ett Nationellt kunskapsstöd för Kroniskt trötthetssyndrom, ME/CFS* publicerades i januari 2021 av Sveriges Regioner [11].

Utvecklingen har gått mot snävare och mer specifika diagnoskriterier. I dagsläget används företrädesvis Kanadakriterierna. Kanadakriterierna finns beskrivna i handläggningen för utredning och diagnosticering för ME/CFS i Region Stockholms kunskapsportal [10].

En internationell grupp läkare med specialkunskap om ME/CFS, the *US ME/CFS Clinical Coalition*, publicerade i februari 2021 uppdaterade riktlinjer för diagnostik och behandling [12] [13].

Nyligen (i augusti 2021) publicerades konsensusrekommendationer *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management* från the Mayo Clinic i USA [14]. I maj 2021 publicerades en europeisk konsensustext: *Expert Consensus on the Diagnosis, Service Provision and Care of People with ME/CFS in Europe* [15].

Ytterligare information angående utredning och behandling vid ME/CFS finns på RME:s hemsida [16].

Ännu finns inte någon evidensbaserad botande behandling för ME/CFS, men behandlingsstudier pågår vid flera forskningscentra och symtomlindrande behandling av olika slag är tillgänglig.

## Kort urval av forskningsstudier

Nedanstående urval gör inte anspråk på att på något sätt vara fullständigt. Tyngdpunkten ligger på amerikansk forskning och en stor del av informationen är hämtad från en nyligen publicerad översiktsartikel: *Komaroff, A & Lipkin, I: Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome* [17].

## ME/CFS är inte en ny eller okänd sjukdom

En sjukdom som liknar ME/CFS har beskrivits i den medicinska litteraturen i över 200 år. Oftast börjar sjukdomen med en infektion, men i de flesta fall söks eller identifieras inte något smittämne.

Postinfektiösa trötthetssyndrom som liknar eller uppfyller kriterier för ME/CFS har emellertid rapporterats efter väldokumenterade infektioner som t.ex. herpesvirus (Epstein-Barr), SARS-CoV-1 (orsaken till SARS), ebolavirus, West Nile-virus, denguevirus, Ross river virus, Giardia lamblia, Coxiella [18] och nu SARS-CoV-2 [19]. Sjukdomen kan uppträda som enskilda fall eller som en epidemi [20].

Att en så stor mängd smittsamma agenter kan kopplas till ME/CFS tyder på att ett onormalt infektionssvar hos vissa individer kan ha betydelse.

Ledande amerikanska universitet såsom Stanford, Harvard, Columbia och Cornell har etablerat forskningsgrupper som studerar de biomedicinska mekanismerna vid ME/CFS.

Framstående forskningsinstitutioner finns också i Australien och Kanada. I Sverige finns forskningsgrupper bland annat vid Uppsala och Linköpings Universitet.

## Metabola förändringar

Under de senaste åren, sedan det blivit möjligt att mäta tusentals små molekyler i blod eller andra vätskor, har ett flertal studier påvisat att nivån av ett stort antal metaboliter är lägre hos ME/CFS patienter än hos friska personer, på ett sätt som påminner om ett stadium av dvala. Energiproduktionen i cellen är störd [21].

Som sammanfattas i faktaruta 1 finns bevis för tre fenomen: (i) en generellt försämrad energiproduktion från fettsyror, glukos, aminosyror och syre; (ii) ett allmänt hypometaboliskt tillstånd som kännetecknas av sänkta nivåer av de flesta metaboliter, vilket förekommer hos djur i dvala; och (iii) redoxobalans.

## Energimetabolism

Den utmattning (fatigue) som upplevs av personer med ME/CFS lindras inte av vila och blir mer uttalad timmar till dagar efter fysisk eller kognitiv ansträngning s.k. PEM, Post Exertional Malaise. ME/CFS kännetecknas alltså av en generaliserad försämring av energiproduktionen.

Post-Exertional Malaise (ansträngningsutlöst försämring) är fysiskt påvisbar: Forskare inom träningsfysiologi har kunnat visa att ME/CFS-patienter uppvisar fysiologiska förändringar vid PEM. Vid maxcykeltester två dagar i rad visar ME/CFS-patienter dag 2 signifikant försämrade värden både vid maxansträngning och vid den anaeroba tröskeln, medan såväl friska personer som patienter med andra sjukdomar upprepar samma värden dag 1 och dag 2. Det finns alltså särskiljande fysiologiska mätvärden för ME/CFS-patientgruppen vid upprepad ansträngning. De mest betydelsefulla mätvärdena är aerob kapacitet (VO<sub>2</sub>peak) och syreupptagning vid anaeroba tröskeln (VO<sub>2</sub>AT) [22].

En metod som används av ett flertal forskargrupper för att fastställa PEM vid ME/CFS har utvecklats av Stevens, et al (2018) [23].

## KBT och fysisk träning

Förekomsten av PEM innebär att behandling som innebär ökad fysisk eller psykisk belastning på patienter med ME/CFS inte är att rekommendera.

Det finns studier gjorda med KBT och gradvis ökande träning som ansetts visa gynnsamma effekter. Den vetenskapliga kritiken mot dessa studier har visat att de redovisade slutsatserna inte är relevanta [24], [25].

## Obalans i immunsvaret, immunaktivering, utmattning av immunceller

Många oberoende forskargrupper har rapporterat immunologiska avvikelser, när personer med ME/CFS jämförs med matchade friska kontrollpersoner. Flera av avvikelserna verkar påverkas av sjukdomens varaktighet, med flest uttalade avvikelser under de första 3 åren följt av en tendens för avvikelserna att avta – ett fenomen som tyder på ett överaktivt immunsvaret vid sjukdomens början som sedan blir utmattat eller försvagat av motregleringsmekanismer när sjukdomen blir mer kronisk [26], [27]. Dessutom är nivåer av flera cytokiner korrelerade med symptomens svårighetsgrad [28].

Vissa fynd tyder på att det kan finnas en autoimmun komponent [29]. Det finns också data som indikerar att latent virus kan reaktiveras vid ME/CFS [30].

## Avvikande proteinprofil i ryggmärgsvätskan

Amerikanska och svenska forskare har analyserat proteiner i ryggmärgsvätskan och funnit att ME/CFS-patienter har en avvikande proteinprofil jämfört både med friska personer och patienter med andra sjukdomar. Resultaten tydde på att ME/CFS-patienterna hade kraftigt nedsatta reparationsmekanismer och ett aktiverat inflammationssystem [31].

## Neurologiska symptom

En mängd olika störningar i det centrala nervsystemet (CNS) och det autonoma nervsystemet har rapporterats vid ME/CFS. Även om litteraturen innehåller en del motsägelsefulla rapporter, har majoriteten av de publicerade studierna identifierat de störningar som sammanfattas i faktaruta 2.

Eftersom depression kan orsaka trötthet har frågan uppstått om psykiska problem kan vara en bidragande faktor vid ME/CFS. De flesta studier har funnit samtidiga psykiatriska problem hos 50–80 % av patienterna med ME/CFS. Dessa problem utvecklades emellertid vanligtvis först efter debut av ME/CFS. Psykiatriska störningar före insjuknandet i ME/CFS är inte mera frekvent än i samhället i stort [32].

## Neuroinflammation

Flera studier har rapporterat utbredd aktivering av både astrocyter och mikroglia hos personer med ME/CFS [33], [34]. Kognitiv dysfunktion ("hjärndimma") kan återspegla en produktion av cytokiner genom immunaktivering (antingen perifert eller i CNS) som är kända för att orsaka trötthet, kognitiv och känslomässig påverkan.

## Dysautonomi

Många patienter rapporterar postural hypotoni och takykardi s.k. POTS. Dysautonomi och nedsatt cerebral perfusion har dokumenterats hos ME/CFS-patienter med olika test av det autonoma nervsystemet [35].

## Gastro-intestinalt mikrobiom

ME/CFS har inte bara kopplats till exogena smittämnen utan också till endogena faktorer.

En störning i tarmens ekosystem, dysbios, har rapporterats av flera grupper. Proinflammatoriska bakterier tenderar att öka i antal, medan antiinflammatoriska bakterietyper minskar i antal. Om dysbios är en orsak till sjukdomen eller ett sekundärt fenomen är oklart.

Ett flertal studier har också funnit (a) bevis på ökad permeabilitet i tarmväggen med följden att bakteriella produkter kommer in i cirkulationen och (b) att avvikelserna i bakteriefloran korrelerar signifikant med svårighetsgraden av smärta och fatigue [36], [37].

## Mekanismer som kan länka dessa avvikelser

ME/CFS kan vara ett uttryck för en okontrollerad svarsreaktion som uppstår när olika stressfaktorer (t.ex. infektion, skada, kyla, brist på tillräckliga näringsämnen) hotar livskraften hos en cell eller en organism. På cellnivå kallas det ”cell danger response” (CDR) [38].

På organnivå, som i extrema fall hos djur i dvala, har det kallats ”integrerad stressrespons” (ISR) [39].

I både CDR och ISR stängs icke-livsnödvändiga energiprocesser ner, så att de tillgängliga energimolekylerna kan användas för processer som behövs för att upprätthålla överlevnad.

Neuroinflammation kan uppstå direkt genom skada på eller infektion i hjärnan. Den kan också uppstå indirekt som svar på endokrina förändringar eller afferenta nervsignaler som genereras av inflammation någon annanstans i kroppen [40] eller av autoantikroppar mot specifika mål i nerv- eller immunsystemet [41].

## Patogenes vid ME/CFS och koppling till covid-19

Att en infektion i de flesta fall föregår insjuknandet i ME/CFS tyder på att infektionen hos vissa individer utlöser en värdeaktion som kulminerar i sjukdom. Det är troligt att SARSCoV-2-infektion kan orsaka ett liknande syndrom [42] och den insikten från ME/CFS-forskningen kan vara till hjälp för att utveckla en forskningsagenda för postakut covid-19-syndrom, PASC. Omvänt, eftersom ME/CFS per definition inte kan diagnostiseras förrän 6 månader efter symptomdebut kan studier av PASC ge insikter i tidiga manifestationer och biomarkörer för ME/CFS [43].

## Faktaruta 1: Metabolomiska avvikelser vid ME/CFS

### Minskad produktion av ATP från:

- Glukos via trikarboxylsyra (TCA)-cykeln [44], minskade halter av fettsyror och acyl-karnitin [45], och minskade nivåer av aminosyror via ureacykeln [44], [46].
- Nedsatt oxidativ fosforylering [47], [48].
- Glykolys: antingen en kompenserande ökning [49] eller en minskning [46].
- Hypometaboliskt tillstånd: minskade nivåer av många molekyler [50].

### Redox-obalans [51], [52]:

- Ökade nivåer av pro-oxidanter: peroxider och superoxider, vilka korrelerar med svårighetsgraden av symtom [53]; både i vila och efter träning [54].
- Minskade halter av antioxidanter: (alfa-tokoferol m fl) som korrelerar med symptomens svårighetsgrad [55], [56].
- Ökad nitrosativ stress, särskilt efter träning [57], [58].
- Hjärnmagnetisk resonansavbildning (MRi) har visat förhöjda nivåer av ventrikulär mjölksyra i överensstämmelse med oxidativ stress [59], [60].

## Faktaruta 2: Neurologiska avvikelser vid ME/CFS

- Kognitiva problem, främst när det gäller uppmärksamhet och reaktionstid [61].
- Ökad smärta som svar på olika stimuli [62], [63], [64].
- Vitsubstansförändringar vid undersökning med MRi [65], [66].
- Nedsatt svar på kognitiva, motoriska, visuella och auditiva stimuli vid funktionell MRi-testning [67].
- Undersökningar med SPECT, PET och MR spektroskopi avslöjar nedsatt perfusion och/eller metabolisk dysfunktion hos gliaceller [68] och neuroinflammation som konstateras genom utbredd aktivering av både astrocyter och mikroglia [69], [70].
- Nedreglering av HPA-axeln [71].
- Nedsatt konnektivitet (svar från en region i hjärnan på signaler från en annan region) [72], [73], vilket också ses vid andra trötthetstillstånd [74].
- Oordnad sympatisk och parasympatisk aktivitet med reducerad cerebral perfusion [35], [75].
- I proteomiska studier av spinalvätska med masspektrometri, vätskekromatografi och peptidsekvensering hittades ökade proteinnivåer som indikerar vävnadsskada och nedsatta reparationsmekanismer [31], [76].
- Autoantikroppar riktade mot adrenerga, muskarina och kolinerga receptorer [35], [77], [78], [79].
- Neuromuskulära studier efter ansträngning avslöjar försämrade värden vid anaerob tröskel och maxbelastning, särskilt efter ett andra testtillfälle 24 timmar senare [80], [81], medan såväl friska personer som patienter med andra sjukdomar har samma värden dag 1 och 2.
- Ökad mjölksyra i musklerna [82] och behov av att mobilisera ett ökat antal hjärnregioner för att reagera på kognitiva utmaningar (vilket visas vid funktionell MRi), särskilt efter ansträngning [83].

## Referenser

- [1] Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), “Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (me/cfs). en systematisk översikt,” 2018, sBU-rapport nr 295. ISBN 978-91-88437-37-2. [Online]. Available: <https://www.sbu.se/295>
- [2] Socialstyrelsen, “Översyn av kunskapsläget för me/cfs,” 2018. [Online]. Available: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2018-12-48.pdf>
- [3] [Online]. Available: <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>
- [4] [Online]. Available: <https://nationalacademies.org/HMD/Reports/2015/ME-CFS.aspx>
- [5] W. Koroshetz and F. Collins, “Moving toward answers in me/cfs. nih director’s blog. march 21, 2017,” 2017. [Online]. Available: <https://directorsblog.nih.gov/2017/03/21/moving-toward-answers-in-mecfs>
- [6] [Online]. Available: <https://www.omf.ngo>
- [7] [Online]. Available: <https://solvecfs.org>
- [8] IACFS/ME, “Chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis – primer for clinical practitioners 2014 edition,” 2014. [Online]. Available: [https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2020/10/Primer\\_Post\\_2014\\_conference.pdf](https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2020/10/Primer_Post_2014_conference.pdf)
- [9] P. Rowe *et al.*, “Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: A primer,” 2017. [Online]. Available: <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00121>
- [10] Viss.nu, “Me/cfs kroniskt trötthetssyndrom,” 2018. [Online]. Available: <https://www.viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/me-cfs>
- [11] Nationellt kliniskt kunskapsstöd, “Kroniskt trötthetssyndrom, me/cfs,” 2020. [Online]. Available: <https://nationelltklinisktkunskapsstod.se/dokument/176d1b90-4fb6-4731-a544-1320d63fd741>
- [12] US ME/CFS Clinician Coalition, “Testing recommendations for suspected me/cfs,” 2021. [Online]. Available: [https://batemanhornecenter.org/wp-content/uploads/filebase/Testing-Recs-MECFS-Clinician-Coalition-V1-Feb-2021\\_2.pdf](https://batemanhornecenter.org/wp-content/uploads/filebase/Testing-Recs-MECFS-Clinician-Coalition-V1-Feb-2021_2.pdf)
- [13] —, “Me/cfs treatment recommendations,” 2021. [Online]. Available: <https://batemanhornecenter.org/wp-content/uploads/filebase/Treatment-Recs-MECFS-Clinician-Coalition-V1-Feb-2021.pdf>
- [14] L. Bateman, A. C. Bested *et al.*, “Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Essentials of diagnosis and management,” *Mayo Clinic Proceedings*, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619621005139>
- [15] L. Nacul *et al.*, “European network on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (euromene): Expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with me/cfs in europe,” 2021. [Online]. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069603>
- [16] RME, “Riksförbundet för me-patienter och deras anhöriga,” 2021. [Online]. Available: <https://www.rme.nu>
- [17] A. L. Komaroff and W. I. Lipkin, “Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute covid-19 syndrome,” 2021. [Online]. Available: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002>
- [18] J. Blomberg, C.-G. Gottfries, A. Elfaitouri, M. Rizwan, and A. Rosén, “Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An explanatory model,” *Front. Immunol.*, vol. 9:229, 2018.
- [19] A. Komaroff and L. Bateman, “Will covid-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome?” *Front. Med.*, vol. 7:606824, 2021.
- [20] E. Acheson, “The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, iceland disease and epidemic neuromyasthenia,” *Am J Med*, vol. 4, pp. 569–595, 1959.
- [21] R. Naviaux, J. Naviaux, K. Li *et al.*, “Metabolic features of chronic fatigue syndrome,” *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 113(37), pp. 472–480, 2016.
- [22] M. Nelson, J. Buckley, R. Thomson, D. Clark, R. Kwiatek, and K. Davison, “Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *J Transl Med*, 2019.
- [23] S. Stevens, C. Snell, J. Stevens, B. Keller, and J. M. VanNess, “Cardiopulmonary exercise test methodology for assessing exertion intolerance in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *Frontiers in Pediatrics*, vol. 6, p. 242, 2018. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2018.00242>
- [24] Geraghty *et al.*, “The ”cognitive behavioral model” of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model,” 2019. [Online]. Available: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2055102919838907>
- [25] T. Kindlon, “Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?” *J Health Psychol*, vol. Aug;22(9), pp. 1146–1154, 2017.
- [26] A. Mandarano *et al.*, “Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered t cell metabolism and cytokine associations,” *J. Clin. Invest.*, vol. 130, p. 1491–1505, 2020.
- [27] M. Hornig *et al.*, “Distinct plasma immune signatures in me/cfs are present early in the course of illness,” *Sci. Adv.*, vol. Feb, 2015.

- [28] J. Montoya *et al.*, “Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 114, p. 7150–7158, 2017.
- [29] K. Wirth and C. Scheibenbogen, “A unifying hypothesis of the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (me/cfs): Recognitions from the finding of autoantibodies against beta-2-adrenergic receptors,” *Autoimmun Rev.*, vol. 19(6):102527, 2020.
- [30] Schreiner *et al.*, “Human herpesvirus-6 reactivation, mitochondrial fragmentation, and the coordination of antiviral and metabolic phenotypes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *ImmunoHorizons*, vol. 4, pp. 201–215, 2020.
- [31] A. Bynke *et al.*, “Autoantibodies to beta-adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in myalgic encephalomyelitis (me) patients – a validation study in plasma and cerebrospinal fluid from two Swedish cohorts,” *Brain, Behavior & Immunity*, vol. 7, 2020.
- [32] I. Hickie *et al.*, “The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome,” *Br. J. Psychiatry*, vol. 156, p. 534–540, 1990.
- [33] Y. Nakatomi *et al.*, “Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an <sup>11</sup>C-(r)-pk11195 pet study,” *J. Nucl. Med.*, vol. 55, p. 945–950, 2014.
- [34] C. Mueller *et al.*, “Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonancespectroscopy,” *Brain Imaging Behav.*, vol. 14, p. 562–572, 2020.
- [35] C. van Campen *et al.*, “Cerebral blood flow is reduced in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients during mild orthostatic stress testing: an exploratory study at 20 degrees of head-up tilt testing,” *Healthcare*, vol. 8, no. 169, 2020.
- [36] D. Nagy-Szakal *et al.*, “Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *Microbiome*, vol. 5, no. 44, 2017.
- [37] L. Giloteaux *et al.*, “Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *Microbiome*, vol. 4, no. 30, 2016.
- [38] R. Naviaux, “Metabolic features and regulation of the healing cycle – a new model for chronic disease pathogenesis and treatment,” *Mitochondrion*, vol. 46, p. 278–297, 2019.
- [39] M. Costa-Mattioli and P. Walter, “The integrated stress response: from mechanism to disease,” *Science*, vol. 368, 2020.
- [40] C. Saper and N. Machado, “Flipping the switch on the body’s thermoregulatory system,” *Nature*, vol. 583, p. 34–35, 2020.
- [41] D. Poon *et al.*, “Sickness: from the focus on cytokines, prostaglandins, and complement factors to the perspectives of neurons,” *Neurosci. Biobehav.*, vol. 57, p. 30–45, 2015.
- [42] D. Stanculescu, L. L., and J. Bergquist, “Hypothesis: Mechanisms that prevent recovery in prolonged ICU patients also underlie myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (me/cfs),” *Front Med*, 2021.
- [43] C. Kedor, H. Freitag *et al.*, “Chronic COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (me/cfs) following the first pandemic wave in Germany – a first analysis of a prospective observational study,” *medRxiv*, 2021. [Online]. Available: <https://www.medrxiv.org/content/early/2021/02/08/2021.02.06.21249256>
- [44] E. Yamano *et al.*, “Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles,” *Sci. Rep.*, vol. 6, 2016.
- [45] S. E. Reuter and A. M. Evans, “Long-chain acylcarnitine deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. potential involvement of altered carnitine palmitoyltransferase-I activity.” *J. Intern Med.*, 2011, pp. 76–84.
- [46] C. W. Armstrong *et al.*, “Metabolic profiling reveals anomalous energy metabolism and oxidative stress pathways in chronic fatigue syndrome patients,” *Metabolomics*, vol. 11, pp. 1626–1639, 2015.
- [47] D. Missailidis *et al.*, “An isolated complex V inefficiency and dysregulated mitochondrial function in immortalized lymphocytes from me/cfs patients,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, 2020.
- [48] C. Tomas *et al.*, “The effect of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (me/cfs) severity on cellular bioenergetic function,” *PLoS One*, vol. 15, 2020.
- [49] N. Lawson *et al.*, “Elevated energy production in chronic fatigue syndrome patients,” *J. Nat Sci*, vol. 2, 2016.
- [50] R. K. Naviaux *et al.*, “Metabolic features of chronic fatigue syndrome,” *Proc. Natl Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 113, 2016.
- [51] B. Paul *et al.*, *Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*, 2021. [Online]. Available: <https://www.pnas.org/content/118/34/e2024358118>
- [52] J. Nijs *et al.*, “Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review,” *Exerc. Immunol. Rev.*, vol. 20, pp. 94–116, 2014.
- [53] M. Maes *et al.*, “Increased plasma peroxides as a marker of oxidative stress in myalgic encephalomyelitis/chronic

- fatigue syndrome (me/cfs),” *Med. Sci. Monit.*, vol. 17, 2011.
- [54] M. Robinson *et al.*, “Plasma il-6, its soluble receptors and f2-isoprostanes at rest and during exercise in chronic fatigue syndrome,” *Scand. J. Med. Sci. Sports*, vol. 20, pp. 282–290, 2010.
- [55] K. Miwa and M. Fujita, “Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin e concentrations in patients with chronic fatigue syndrome,” *Int. J. Cardiol.*, vol. 136, pp. 238–239, 2009.
- [56] E. Fenouillet *et al.*, “Association of biomarkers with health-related quality of life and history of stressors in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients,” *J. Transl. Med.*, vol. 14, p. 251, 2016.
- [57] G. Morris and M. Maes, “Oxidative and nitrosative stress and immune-inflammatory pathways in patients with myalgic encephalomyelitis (me)/chronic fatigue syndrome (cfs),” *Curr. Neuropharmacol.*, vol. 12, pp. 168–185, 2014.
- [58] A. Suarez *et al.*, “Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study,” *J. Women’s Health (Larchmt)*, vol. 19, pp. 1073–1077, 2010.
- [59] B. H. Natelson *et al.*, “Multimodal and simultaneous assessments of brain and spinal fluid abnormalities in chronic fatigue syndrome and the effects of psychiatric comorbidity,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 375, pp. 411–416, 2017.
- [60] D. C. Shungu *et al.*, “Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. iii. relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology,” in *NMR Biomed.* 1073–1087: 25, 2012.
- [61] S. J. Cockshell and J. L. Mathias, “Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis,” *Psychol. Med.*, vol. 40, pp. 1253–1267, 2010.
- [62] J. Van Oosterwijck *et al.*, “Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an experimental study,” *J. Intern. Med.*, vol. 268, pp. 265–278, 2010.
- [63] J. Nijs *et al.*, “In the mind or in the brain? scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome,” *Eur. J. Clin. Investig.*, vol. 42, pp. 203–212, 2012.
- [64] M. Meeus *et al.*, “Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study,” *J. Rehabil. Med.*, vol. 42, pp. 884–890, 2010.
- [65] D. Buchwald *et al.*, “A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 116, pp. 103–113, 1992.
- [66] L. R. Barnden *et al.*, “Hyperintense sensorimotor t1 spin echo mri is associated with brainstem abnormality in chronic fatigue syndrome,” *Neuroimage Clin.*, vol. 20, pp. 102–109, 2018.
- [67] D. B. Cook *et al.*, “Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls,” *Neuroimage*, vol. 36, pp. 108–122, 2007.
- [68] R. B. Schwartz *et al.*, “Spect imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, aids dementia complex, and major unipolar depression,” *AJR Am. J. Roentgenol.*, vol. 162, pp. 943–951, 1994.
- [69] Y. Nakatomi *et al.*, “Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an (1)(1)c-(r)-pk11195 pet study,” *J. Nucl. Med.*, vol. 55, pp. 945–950, 2014.
- [70] C. Mueller *et al.*, “Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy,” *Brain Imaging Behav.*, vol. 14, pp. 562–572, 2020.
- [71] L. Tak *et al.*, “Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders,” *Biol. Psychol.*, vol. 87, pp. 183–194, 2011.
- [72] L. A. Wortinger *et al.*, “Aberrant resting-state functional connectivity in the salience network of adolescent chronic fatigue syndrome,” *PLoS One*, vol. 11, 2016.
- [73] C. W. Gay *et al.*, “Abnormal resting-state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: results of seed and data-driven analyses,” *Brain Connect.*, vol. 6, pp. 48–56, 2016.
- [74] G. R. Wylie *et al.*, “Using functional connectivity changes associated with cognitive fatigue to delineate a fatigue network,” *Sci. Rep.*, vol. 10, 2020.
- [75] B. Biswal *et al.*, “Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling,” *J. Neurol. Sci.*, vol. 301, pp. 9–11, 2011.
- [76] J. N. Baraniuk *et al.*, “A chronic fatigue syndrome-related proteome in human cerebrospinal fluid,” *BMC Neurol.* 5, 2261, vol. 5, no. 2261, 2005.
- [77] M. Loebel *et al.*, “Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome,” *Brain Behav. Immun.*, vol. 52, p. 32–39, 2016.
- [78] H. Fujii *et al.*, “Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome,” *J. Neuroimaging*, vol. 30, pp. 822–827, 2020.



- [79] Y. Shoenfeld *et al.*, “Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy,” *Clin. Immunol.*, vol. 214, 2020.
- [80] T. E. Davenport *et al.*, “Properties of measurements obtained during cardiopulmonary exercise testing in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *Work*, vol. 66, pp. 247–256, 2020.
- [81] K. Lien *et al.*, “Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *Physiol Rep.*, vol. 7, 2019.
- [82] D. E. Jones *et al.*, “Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: a case control study,” 2012. [Online]. Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x>
- [83] D. B. Cook *et al.*, “Neural consequences of post-exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome,” *Brain Behav. Immun.*, vol. 62, pp. 87–99, 2017.