

Kunskapsfronten inom ME- fältet oktober 2022 - Länkar

Kerstin Heiling
Leg. Psykolog, Fil dr
Förbundsordförande RME

Introduktion

*Denna översikt syftar till att sammanställa aktuell forskningsinformation om ME/CFS
Dokumentet med länkar kan laddas ner från <https://rme.nu/informationsmaterial/sjukvårdspersonal/>*

- *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 har under de senaste åren vuxit 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.

Sammanställning av kunskapsläget kring ME/CFS

Svenska rapporter (2018)

- SBU:s systematiska översikt

<https://www.sbu.se/295> *Myalgisk Encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS). En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2018. SBU-rapport nr 295. ISBN 978-91-88437-37-2.*

SBU konstaterar bl.a. 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 vid ME/CFS

Översyn av kunskapsläget för ME/CFS. Aktuellt kunskapsläge och förutsättningar för att stödja vården med kunskapsstöd eller försäkringsmedicinskt beslutsstöd. Rapporten finns publicerad på hemsidan <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2018-12-48.pdf>

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 följden blir att alltför begränsade kunskaper kring ME/CFS redovisas.

Internationella kunskapskällor

- Amerikanska folkhälsomyndigheten CDC har en webbsida om ME/CFS:

Där konstateras att ME/CFS är en allvarlig kronisk somatisk systemsjukdom och därmed visas att uppfattningen att ME/CFS skulle vara en psykogen sjukdom är felaktig.. 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. De lyfter fram medicinsk symtomlindrande behandling samt nödvändigheten av att undvika "push-crasch cykler", en metod vanligtvis kallad pacing eller aktivitetsbalans.

På CDC:s webbsida sammanställs också aktuell kunskap om relationen mellan ME/CFS och COVID-19. <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>

- National Academy of Medicine's rapport från februari 2015.

Institute of Medicine, numera kallat National Academy of Medicine (IOM/NAM), är en del av den amerikanska vetenskapsakademien National Academy of Sciences. Rapporten om ME/CFS 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. Rapporten slår fast att ME/CFS är en allvarlig, kronisk och komplex multisystemsjukdom som är svårt funktionsnedsättande. Ofta berövas den drabbade sitt liv helt och hållet.

Vetenskaplig evidens visar att kardinalsymptomen vid ME/CFS är ansträngningsutlöst försämring (Post-Exertional Malaise, PEM), 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.

I IOM-rapporten fastslås att det är helt nödvändigt med ökade forskningsinsatser som i framtiden också kan leda till subgrupperingar av patientgruppen och dessutom att den bristande kunskapen om ME/CFS i vården och den kraftiga under-diagnostiseringen behöver åtgärdas. Efter att rapporten publicerades har forskningsfältet förändrats påtagligt.

Institute of Medicine/National Academy of Medicine: Beyond ME/CFS: Redefining an illness.

Nedladdning från NAM: <https://nationalacademies.org/HMD/Reports/2015/ME-CFS.aspx>

- USA:s forskningsmyndighet NIH inledde 2016 en omfattande satsning på biomedicinsk ME/CFS-forskning.

I en omfattande klinisk studie vid NIH Clinical Center fokuseras 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.

Resultat kommer att publiceras inom kort och enligt förhandsinformation finns stöd för undergrupper inom ME/CFS och möjliga biomarkörer i samband med max-cykeltest.

I NIH:s stora RECOVER COVID-projekt med fokus på SARS-Covid-19 kommer också samband med ME/CFS att studeras.

- Den amerikanska stiftelsen OMF, **Open Medicine Foundation**, finansierar ett antal forskningscentra med inriktning på ME/CFS, bl a i Uppsala <https://www.omf.ngo>. Dessa forskningscentra samverkar nu i ett projekt för att studera vilka patologiska mekanismer som leder till ME/CFS efter Covid-19-infektion. Uppsala-forskarna studerar framför allt proteiner i ryggmärgsvätskan.

- The **Solve ME/CFS initiative** är ytterligare en amerikansk ideell organisation som stödjer ME/CFS-forskning och sprider information <https://solvecfs.org>

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. För en sammanställning av dessa riktlinjer hänvisas till dokumentet *Klinisk handläggning av Myalgisk/Encephalomyelit/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)* på RME:s hemsida <https://rme.nu/informationsmaterial/sjukvardspersonal/>

Kort urval av forskningsstudier

Nedanstående urval gör inte anspråk på att på något sätt vara fullständigt. Tyngdpunkten ligger på amerikansk forskning.¹ För mera utförlig information hänvisas till angivna länkar.

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, Coxiella² och nu SARS-CoV-2³ Sjukdomen kan uppträda som enskilda fall eller som en epidem⁴ 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 KI, 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. Tillståndet påminner om ett stadium av dvala. Energiproduktionen i cellen är störd.⁵

Huvudfynden finns på tre områden:

- (i) en generell försämrade energiproduktion från fettsyror, glukos, aminosyror och syre.⁶
- (ii) ett allmänt hypometaboliskt tillstånd som kännetecknas av sänkta nivåer av de flesta metaboliter.⁷
- (iii) redoxobalans.⁸

Energimetabolism

Den utmattning (fatigue) som upplevs av personer med ME/CFS lindras inte av vila och blir mera 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, Post Exertional Malaise, vid upprepad ansträngning. Vid maxcykeltester av syreupptaget två dagar i rad har 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 ungefär samma värden dag 1 och dag 2. De mest betydelsefulla mätvärdena är aerob kapacitet (V02peak) och syreupptagning vid den anaeroba tröskeln (V02AT).⁹

¹ Komaroff, A & Lipkin, I. (2021) *Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome*, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002>

² Blomberg J, et al. (2018) *Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497420/>. doi: 10.3389/fimmu.2018.00229

³ Komaroff AL and Bateman L (2021) *Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537329/>

⁴ Acheson, E.D. (1959) *The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia*. Am J Med 4, 569-595 (1959). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13637100/>

⁵ Naviaux R.K. (2019) *Metabolic features and regulation of the healing cycle – A new model for chronic disease pathogenesis and treatment*. Mitochondrion 46: 278–297 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099222/>

⁶ Yamano, E. et al. (2016) *Index markers of chronic fatigue syndrome with dysfunction of TCA and urea cycles*. Sci. Rep. 6, 34990 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27725700/>

⁷ Naviaux, R.K. et al. (2016) *Metabolic features of chronic fatigue syndrome*. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113, E5472–E5480 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27573827/>

⁸ Paul, B. et al. (2021) *Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. <https://www.pnas.org/content/118/34/e2024358118>

⁹ Nelson MJ. et al. *Diagnostic sensitivity of 2-day cardiopulmonary exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. J Transl Med. 2019;17(1):80. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-1836-0>

En metod som används av ett flertal forskargrupper för att fastställa PEM vid ME/CFS har utvecklats av Stevens, et al (2018).¹⁰

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 ökad träning som ansetts visa gynnsamma effekter. Den vetenskapliga kritiken mot dessa studier har visat att studiernas slutsatser inte är relevanta.^{11,12}

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^{13,14} Dessutom är nivåer av flera cytokiner korrelerade med symptomens svårighetsgrad.¹⁵

Forskning om B-cellernas betydelse vid ME/CFS har bedrivits på flera håll i världen med varierande resultat. Överproduktion av B-celler, som in sin tur översvämmar sin omgivning med antikroppar har rapporterats.¹⁶ Försök att eliminera B-celler genom behandling med Rituximab har givit lovande resultat som dock inte kunnat bekräftas i en dubbelblind fas 3-studie.

Vissa fynd tyder på att det kan finnas en autoimmun komponent.^{17,18,19}

Det finns också data som indikerar att latent virus kan reaktiveras vid ME/CFS^{20,21} liksom vid covid-19²²

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 kronisk borrelia. Resultaten tydde på att ME/CFS-patienterna hade kraftigt nedsatta reparationsmekanismer och ett aktiverat inflammationssystem.²³

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

¹⁰ Stevens S. et al. (2018) *Cardiopulmonary Exercise Test Methodology for Assessing Exertion Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome* *Frontiers in Pediatrics*. 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00242/full>

¹¹ Geraghty et al (2019) *The "cognitive behavioral model" of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model.* <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2055102919838907>

¹² Kindlon T. (2017) *Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?* *J Health Psychol.* 2017 Aug;22(9):1146-1154. doi: 10.1177/1359105317697323.

¹³ Mandarano, A.H. et al. (2020) *Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients exhibit altered T cell metabolism and cytokine associations.* *J. Clin. Invest.* 130, 1491–1505 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31830003/>

¹⁴ Hornig, M. et al. (2015) *Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness.* *Sci. Adv.* 1,e1400121 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26079000/>

¹⁵ Montoya, J.G. et al. (2017) *Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients.* *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 114, E7150–E7158 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28760971/>

¹⁶ Sato W, et al. (2021) *Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.* *Brain Behav Immun.* doi: 10.1016/j.bbi.2021.03.023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33794313/>

¹⁷ Wirth, K. and C. Scheibenbogen (2020). *A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetsyndrom): Recognitions from the finding of autoantibodies against ss2-adrenergic receptors.* *Autoimmun Rev* 19(6): 102527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32247028/>

¹⁸ Fluge, Ø Tronstad, K.J., Mella, O (2021) *Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)* *J Clin Invest.* 2021;131(14): e150377. <https://doi.org/10.1172/JCI150377>.

¹⁹ Steiner S, et al. (2020) *Autoimmunity-related risk variants in PTPN22 and CTLA4 are associated with ME/CFS with infectious onset.* *Front Immunol.* 2020; 11:578. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328064/>

²⁰ Schreiner et al (2020) *ImmunoHorizons* 2020, 4 (4) 201-215: <https://doi.org/10.4049/immunohorizons.2000006> <http://www.immunohorizons.org/content/4/4/201>

²¹ Apostolou, E. et al (2022) *Saliva Antibody-Fingerprint of Reactivated Latent Viruses after Mild/Asymptomatic COVID-19 is Unique in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome.* Submitted to Journal: *Front Immunol.* Manuscript ID: 949787

²² Su et al., (2022) *Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae.* *Cell* 185, 881–895 March 3, 2022 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014>

²³ Bynke A et al. (2020) *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 – Health* 7 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100107>

majoriteten av de publicerade studierna identifierat ett antal störningar:

- Kognitiva problem, främst när det gäller uppmärksamhet och reaktionstid.²⁴
- Ökad smärta som svar på olika stimuli.²⁵
- Autoantikroppar riktade mot adrenerga, muskarina och kolinerga receptorer.²⁶
- Behov av att mobilisera ett ökat antal hjärnregioner för att reagera på kognitiva utmaningar (vilket visas vid funktionell MRI), särskilt efter ansträngning.²⁷
- Strukturella avvikelser i hjärnstammen, störda funktionella anslutningar inom hjärnstammen och med andra regioner i hjärnan²⁸

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 efter debuten av ME/CFS. Psykiatriska störningar före insjuknandet i ME/CFS är inte mera frekventa än i samhället i stort²⁹

Neuroinflammation – Hjärntrötthet – Kognitiva problem

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 kroppen³⁰ eller av autoantikroppar mot specifika mål i nerv- eller immunsystemet.³¹

Kognitiv dysfunktion ("hjärndimma") kan återspegla en produktion av cytokiner genom immunaktivering (antingen perifert eller i CNS), som orsakar trötthet, kognitiv och känslomässig påverkan. Vanliga kognitiva svårigheter är försämrat minne, koncentrationssvårigheter, och sänkt läshastighet, medan exekutiva och instrumentella funktioner är intakta.³² Ett flertal studier har rapporterat utbredd aktivering av både astrocyter och mikroglia i hjärnan hos personer med ME/CFS.^{33,34}

Störning i astrocytnätverken kan i sin tur relateras till hjärntrötthet och ansträngningsutlöst försämring som är centrala symtom vid ME/CFS.³⁵

Dysautonomi

Många ME/CFS-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.³⁶

²⁴ Cockshell, S.J. and Mathias, J.L. (2010) *Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis*. Psychol. Med. 40, 1253–1267 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047703/>

²⁵ Nijs, J. et al. (2012) *In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitization in chronic fatigue syndrome*. Eur. J. Clin. Investig. 42, 203–212 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21793823/>

²⁶ Fujii, H. et al. (2020) *Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome*. J. Neuroimaging 30, 822–827 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32609410/>

²⁷ Cook, D.B. et al. (2017) *Neural consequences of post-exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. Brain Behav. Immun. 62, 87–99 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216087/>

²⁸ Nelson, T. et al (2021) *Brainstem Abnormalities in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Scoping Review and Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Findings*. Front. Neurol., 17 December 2021 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.769511>

²⁹ Hickie, I. et al. (1990) *The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome*. Br. J. Psychiatry 156, 534–540 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2386862/>

³⁰ Saper, C.B. and Machado, N.L.S. (2020) *Flipping the switch on the body's thermoregulatory system*. Nature 583, 34–35, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32601488/>

³¹ Poon, D.C. et al. (2015) *Sickness: from the focus on cytokines, prostaglandins, and complement factors to the perspectives of neurons*. Neurosci. Biobehav. Rev. 57, 30–45 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26363665/>

³² Sebaiti, M A et al (2022) *Systematic review and meta-analysis of cognitive impairment in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)* NATURE, 2022; 12:2157 | <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04764-w> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140252/>

³³ Nakatomi, Y. et al. (2014) *Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an (1)(1)C-(R)-PK11195 PET study*. J. Nucl. Med. 55, 945–950 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24665088/>

³⁴ Mueller, C. et al. (2020) *Evidence of widespread metabolite abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: assessment with whole-brain magnetic resonance spectroscopy*. Brain Imaging Behav. 14, 562–572 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617782/>

³⁵ Rönnbäck L, Hansson E. (2004) *On the potential role of glutamate transport in mental fatigue*. J Neuroinflammation, 2004;1(1):22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15527505/>

³⁶ van Campen, C.L.M.C. et al. (2020) *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 (Basel) 8, 169 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32545797/>

Det finns också samband mellan POTS och överörlighet (Ehlers-Danlos syndrome).³⁷ Överörlighet har i sin tur antagits vara relaterat till kranial instabilitet och förträngning (Craneo-cervical obstruction)³⁸

Preload Failure

Med hjälp av s.k. invasivt max-cykeltest (med kateter i olika blodkärl) har det visats att två typer av neurovaskulär dysfunction bidrar till ansträngningsutlöst försämring. Nedsatt minutslagsvolym, cardiac preload failure, har påvisats vid både [lång covid](#) och [ME/CFS](#). Detta tillstånd innebär att hjärtat pga. ett minskat venöst återflöde inte får tillräckligt med blod, vilket reducerar hjärtats slagvolym och minskar den mängd blod som transporteras till musklerna vid ansträngning.³⁹

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 trötthet.^{40,41}

Genetik

De möjligheter till genetisk analys som vuxit fram de senaste åren har också börjat utnyttjas i ME-forskningen. Resultaten har bara i begränsad utsträckning kunnat replikeras, men det finns flera olika ansatser.⁴²

Bland annat har analys av prover från en brittisk biobank identifierat 14 nya genetiska samband relaterade till ME/CFS.⁴³

En norsk forskargrupp har funnit HLA gener (Human Leucocytes Antigens), som är en del av immunsystemet, relaterade till ME/CFS⁴⁴

Rekrutering pågår för närvarande till en stor internationell genetisk studie av ME/CFS – [DecodeME](#)⁴⁵

Sjukdomsförlopp

Av en nyligen genomförd paneuropeisk enkät riktad till patienter med ME/CFS⁴⁶ framgår att sjukdomen oftast utlöses av en infektion, men även gradvis insjuknande förekommer och sjukdomsförloppet varierar för olika personer. I genomsnitt har svenska patienter fått vänta i 9 år på att få diagnos. Omkring en tredjedel av de svenska respondenterna rapporterar successiv försämring, för en annan tredjedel har sjukdomen fluktuerat men sammantaget inneburit försämring, 25 procent rapporterar ett fluktuerande/stabilt förlopp, medan endast 8 procent har förbättrats. Huvudfaktorer som bidragit till förbättring eller försämring anges som möjlighet till pacing (aktivitetsbalans) respektive brist på stöd från sjukvårds- och socialförsäkringssystemen.

³⁷Rowe P.C. et al. *Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome*. *J Pediatr* 1999; 135:494-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518084/>

³⁸Bragee, B. et al (2020) *Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. *Frontiers in Neurology*, 11, Article No. 828. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00828> <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00828>

³⁹Philip, J. et al (2021) *Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. *Chest*. 2021 Aug;160(2):642-651. doi: 10.1016/j.chest.2021.01.082. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577778/> <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-017-0261-y>

⁴¹Giloteaux, L. et al. (2016) *Reduced diversity and altered composition of the gut microbiome in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. *Microbiome* 4, 30 <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-016-0171-4>

⁴²Haidarevic, R. et al. (2022) *Genetic association study in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) identifies several potential risk loci*. *Brain Behav Immun*. 2022 May; 102:362-369. doi: 10.1016/j.bbi.2022.03.010. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35318112/>

⁴³Das, S. et al. (2022) *Genetic Risk Factors for ME/CFS Identified using Combinatorial Analysis* <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.09.09.22279773v1>

⁴⁴Lande, A. et al. (2020) *Human Leukocyte Antigen alleles associated with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)*. *N Sci Rep* 10, 5267 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62157-x>

⁴⁵Devereux-Cooke, A et al. (2022) *DecodeME: community recruitment for a large genetics study of myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome*. *BMC Neurology* volume 22, Article number: 269 (2022) <https://doi.org/10.1186/s12883-022-02763-6> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35854226/>

⁴⁶Angelsen, A. & Schei, T. (2022) Personlig kommunikation

Funktionsnedsättning

En medlemsenkät genomförd av RME 2018/19⁴⁷ visar att endast ett fåtal ME-sjuka klarar vardagliga aktiviteter som att gå upp för en trappa, duscha eller klä på sig utan ansträngning. Nästan ingen klarar att springa eller idrotta.

Sociala aktiviteter blir väldigt begränsade och 25 procent uppger att de inte har någon social samvaro.

Prognos

Få personer tillfrisknar helt från ME/CFS, men förbättring är möjlig även om det inte innebär fullt återställd arbetsförmåga⁴⁸. Den upplevda orsaken till tillfrisknandet/förbättringen tycks vara mycket varierande. Prognosen för barn och unga är som regel mera gynnsam^{49,50}

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).⁵¹

På organnivå, som i extrema fall hos djur i dvala, har det kallats "integrerad stressrespons" (ISR).⁵² 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.

Forskare i olika länder har presenterat modeller som omfattar såväl tänkbara patomekanismer som möjlig behandling i olika skeden av sjukdomsutvecklingen.^{53,18,2} Oftast antas en sårbarhet hos dem som insjuknar, genetiskt eller immunologiskt betingad. En infektion eller någon annan allvarlig stressfaktor blir sedan det som utlöser ME/CFS.

Blomberg et al (2018)² presenterar en hypotetisk förklaringsmodell för ME/CFS. Man antar att patienterna i början har en genetisk predisposition och IBS, med mikroläckage och ändrad virus- och bakteriefloora. Därefter sker en gradvis utveckling av autoimmunitet med eventuell samsjuklighet och till slut kommer en avgörande infektion då autoimmunisering leder till ME/CFS. Författarna framhåller att fortsatta studier krävs för att klargöra sjukdomsmekanismerna.

Naviaux (2019)⁵ har en förklaringsmodell som beskriver varför personer med kronisk sjukdom inte tillfrisknar från en infektion. Under tillfrisknandeprocessen uppstår avvikande metabola signaler som blockerar läkningen, vilket medför att den CDR (Cell Danger Response), som ingår i normalt tillfrisknande blir bestående och skadlig. Han förordar att forskning fokuseras på de faktorer som blockerar tillfrisknandet istället för att söka efter den utlösande triggern. Han urskiljer tre faser i tillfrisknandet och betonar sömnens betydelse för läkningsprocessen.

Fluge et al (2021) utgår från att B-cellerna blir dysfunktionella och skisserar tre olika faser i sjukdomsutvecklingen. (i) Immunreaktionen efter en infektion blir en utlösande faktor, där B-celler/plasmaceller och autoantikroppar har del i den underliggande patologin. (ii) Kärldsystemet och möjligen GPCR-receptorer på cellmembranet blir måltavla för autoantikroppar, vilket påverkar endotelet eller den neurovaskulära kontrollen och de små autonoma nervfibrerna. Det kan vara fråga om funktionella antikroppar som normalt uppträder efter en infektion, men som blir kvar och inte löses upp med tiden. Den störda jämvikten medför att endotelet i såväl små som stora artärer blir påverkat, att det venösa återflödet minskar, hjärtats minutslagvolym reduceras (s k pre-load-

⁴⁷ Medan livet går förbi. Att (försöka) leva med ME/CFS. (2019) <https://rme.nu/informationsmaterial/information-me-cfs/rme-material-shop/>

⁴⁸ Brown, M.B. et al (2012) *Understanding Long-Term Outcomes of Chronic Fatigue Syndrome* J Clin Psychol. 2012 Sep; 68(9): 1028–1035. doi: 10.1002/jclp.21880 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753044/>

⁴⁹ Cairns R, Hotopf M. (2005) *A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome*. Occupational Medicine. 2005;55:20–31. doi: 10.1093/occmed/kqi013. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15699087/>

⁵⁰ <https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcare-providers/presentation-clinical-course/prognosis.html>

⁵¹ Naviaux, R.K. (2019) *Metabolic features and regulation of the healing cycle – a new model for chronic disease pathogenesis and treatment*. Mitochondrion 46, 278–297 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30099222/>

⁵² Costa-Mattioli, M. and Walter, P. (2020) *The integrated stress response: from mechanism to disease*. Science 368, eaat5314 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32327570/>

⁵³ Fluge, Ö., Tronstad, K.J. & Mella, O (2021) *Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)*. J Clin Invest. 2021;131(14):e150377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34263741/>

failure) och att syreupptaget i vävnaderna blir otillräckligt vid ansträngning. (iii) Sekundära kompensatoriska mekanismer medför ytterligare symptom och förändrar den kliniska bilden. Det kan röra sig om autonoma anpassningar, ofta med ökad sympatisk aktivitet och metabola förändringar för att öka energitillgången.

I modellen finns också förslag på kliniska prövningar med läkemedel som inriktas på de olika faserna i sjukdomsutvecklingen.

Patogenes vid ME/CFS – koppling till covid-19

Att en infektion i de flesta fall föregår insjuknandet i ME/CFS tyder på det hos vissa individer utlöses en värdreaktion som kulminerar i en sjukdom som omfattar många organsystem.

Obalans i tarmfloran, neurologisk och immunologisk dysfunktion samt försämrad mitokondriell funktion är inblandade i orsaksmekanismerna bakom ME/CFS. Dessa symptom förekommer även vid lång-covid, men med olika prevalens.^{54, 55} Insikter från ME/CFS-forskningen kan alltså 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/CFS⁵⁶.

WHO om PEM

I WHO:s senaste uppdatering av de kliniska riktlinjerna för covid-19⁵⁷ finns anvisningar om hantering av PEM (PESE):

- use of education and skills training on energy conservation techniques, such as pacing approaches, for the clinical rehabilitation [management of post-exertional symptom exacerbation](#) (PESE);
- use of a combination of education, skills training on energy conservation techniques such as pacing approaches and, *in the absence of PESE*, a cautious return to symptom titrated physical exercise training for the clinical rehabilitation [management of fatigue](#);

⁵⁴ Marshall-Gradisnik, S. & Eaton-Fitch, N. (2022) *Understanding myalgic encephalomyelitis. Myalgic encephalomyelitis and Long Covid have overlapping presentation.* **SCIENCE** 8 Sep 2022, Vol 377, Issue 6611 pp. 1150-1151 DOI: [10.1126/science.abo12](https://doi.org/10.1126/science.abo12) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074854/>

⁵⁵ Stanculescu D, Larsson L and Bergquist J (2021) *Hypothesis: Mechanisms That Prevent Recovery in Prolonged ICU Patients Also Underlie Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33585528/>

⁵⁶ Kedor, C. et al. (2021) *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 preprint <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.06.21249256v1>

⁵⁷ *Clinical management of COVID-19: Living guideline*, 15 September 2022, <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Clinical-2022.2>