

Kunskapsfronten inom ME- fältet oktober 2023 - Länkar

Kerstin Heiling
Leg. Psykolog, Fil dr

Introduktion

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

- *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

Bakgrund

Forskning om ME/CFS har pågått i flera decennier, men bland annat på grund av otillräckliga ekonomiska villkor har många studier omfattat ganska små grupper och metodiken har varierat.

Eftersom olika diagnoskriterier tidigare har använts har undersökningsgrupperna rymt personer med olika sjukdomar. Numera förordas kriterier som har PEM som obligatoriskt symptom (CCC¹ eller SEID²). Det blir också alltmera uppenbart att patientgruppen, även om den är definierad med stränga kriterier är mycket heterogen. Sammantaget kan detta vara en förklaring till att studierna i många fall ger otydlig och ibland motsägelsefull information.

På senare tid har forskningsanslagen ökat något (om än långt ifrån tillräckligt) och genom internationellt samarbete har forskningsprotokollen blivit mera samstämmiga. Därmed har också resultaten från olika studier kunnat valideras och kunskapsbasen blivit större och säkrare. Ännu har dock inte orsaken till ME/CFS kunnat klargöras och *botande* behandling saknas.

Svenska rapporter

Socialstyrelsen och SBU fick den 20 april 2023 i uppdrag av regeringen att sammanställa ett nationellt kunskapsstöd respektive en forskningsöversikt gällande postinfektuösa tillstånd inkl. ME/CFS. Uppdraget ska rapporteras i augusti 2024. Nedanstående rapporter från 2018 är alltså inte helt aktuella.

- SBU:s systematiska översikt

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. <https://www.sbu.se/295>

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 symptom att de inte kan lämna hemmet eller ens sängen."*

¹ Carruthers, BM. et al (2003) *Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols (Canadian case definition)*. Journal of Chronic Fatigue Syndrome. 2003;11(1):7–115.

² IOM(Institute of Medicine). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an Illness*. Washington (DC): National Academies Press (US), 2015. <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/ME-CFS.aspx>

- **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 allvarig kronisk somatisk systemsjukdom och 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-crash cykler" genom den metod som vanligtvis kallas 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>
<https://www.cdc.gov/me-cfs/pdfs/systematic-review/file1-final-report-MECFS-Systematic-Review-508.pdf>

- **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 allvarig, kronisk och komplex multisystemsjukdom som är svårt funktionsnedsättande. Ofta berövas den drabbade sitt liv helt och hållet. Rapporten innebar en avgörande förändring i synen på sjukdomen.

Vetenskaplig evidens visar att kardinalsymptomet vid ME/CFS är ansträngningsutlöst försämring (Post-Exertional Malaise, PEM). Övriga symptom är signifikant nedsatt funktionsförmåga, sömn som inte ger återhämtning, ortostatisk intolerans (fysiska svårigheter att stå upp), nedsatt kognitiv förmåga, huvudvärk, muskelvärk, ledvärk, halsont, svullna lymfkörtlar, neurologisk intryckskänslighet och mag-tarm-problem. Insjuknandet är ofta infektionsutlöst.

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

Rapporten: *Institute of Medicine/National Academy of Medicine: Beyond ME/CFS: Redefining an illness* kan laddas ner 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.**

En omfattande klinisk studie vid NIH Clinical Center har fokuserat 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.

Resultat har börjat publiceras: <https://www.nih.gov/mecfs/publications>

- 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 en annan amerikansk ideell organisation som stödjer ME/CFS-forskning och sprider information <https://solvecfs.org>

- I oktober 2021 publicerade den engelska **National Institute for Health and Care Excellence, NICE**, riktlinjer för diagnos och vård av patienter med ME/CFS. Där redovisas också den forskning som ligger till grund för riktlinjerna. www.nice.org.uk/guidance/ng206
En sammanfattning i svensk översättning finns här https://rme.nu/wp-content/uploads/2023/05/NICE-guideline-svensk-sammanfattning_230504.pdf

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>

Ett urval av forskningsstudier

Nedanstående urval gör inte anspråk på att på något sätt vara fullständigt. Tyngdpunkten ligger på amerikansk forskning.³ 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. Tyngdpunkten ligger som regel på kraftlöshet/fatigue. 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 ett flertal väldokumenterade infektioner som t.ex. herpesvirus (Epstein-Barr), SARS-CoV-1 (orsaken till SARS), ebolavirus, West Nile-virus, Denguevirus, Ross river virus, Giardia lamblia, Coxiella⁴ och nu SARS-CoV-2.⁵ Sjukdomen kan uppträda som enskilda fall eller som en epidemi.⁶ 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 senast 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.⁷

Huvudfynden finns på tre områden:

³ Komaroff, A & Lipkin, I: (2021) *Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrom may help unravel the pathogenesis of post-acute COVID-19 syndrome*, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2021.06.002>

⁴ Blomberg J, et al. (2018) *Infection Elicited Autoimmunity and Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: An Explanatory Model*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29497420/>

⁵ Komaroff AL and Bateman L (2021) *Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33537329/>

⁶ 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/>

⁷ 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/>

- (i) en generell försämrad energiproduktion från fettsyror, glukos, aminosyror och syre.⁸
- (ii) ett allmänt hypometaboliskt tillstånd som kännetecknas av sänkta nivåer av de flesta metaboliter.⁹
- (iii) redoxobalans.¹⁰

Energimetabolism

Ett huvudsymtom vid ME/CFS är en nytillkommen, generell trötthet, som inte lindras av vila. Kardinalsymtomet PEM, Post Exertional Malaise, är en försämring som uppstår efter fysisk eller kognitiv ansträngning som överskrider den individuella aktivitetsgränsen. Försämringen blir mera uttalad timmar till dagar efter ansträngningen. ME/CFS kännetecknas alltså av en generaliserad försämring av energiproduktionen och en långsam återhämtning efter ansträngning.¹¹

PEM, Post-Exertional Malaise (ansträngningsutlöst försämring) är fysiskt påvisbar:

Forskare inom träningsfysiologi har kunnat visa att ME/CFS-patienter uppvisar fysiologiska förändringar vid upprepade ansträngningar. 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 (V_{O2}peak) och syreupptagning vid den anaeroba tröskeln (V_{O2}AT).¹²

En metod som används av ett flertal forskargrupper för att fastställa PEM vid ME/CFS har utvecklats av Stevens, et al (2018).¹³

PEM har också påvisats hos patienter med PASC (Post—Acute Sequelae of Covid)¹⁴

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. Detta fastställs också i NICE riktlinjer. Det finns studier gjorda med KBT och gradvis ökad träning (GET) som ansetts visa gynnsamma effekter. Den vetenskapliga kritiken mot dessa studier har visat att studiernas slutsatser inte är relevanta.^{15,16} Ett flertal studier har också visat att patienter försämrats efter gradvis ökad träning.¹⁷

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.^{18,19}

En förklaringsmodell som kallas "the metabolic trap", innebär att ett normalt immunsvaret på en infektion

⁸ 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/>

⁹ 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/>

¹⁰ Paul, B. et al. (2021) *Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. <https://www.pnas.org/content/118/34/e2024358118>

¹¹ Moore, G.E. et al (2023) *Recovery from Exercise in Persons with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)*. Medicina 2023, 59, 571. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36984572/>

¹² Nelson MJ. et al. (2019) *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>

¹³ 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>

¹⁴ Joseph P. et al. (2023) *Exercise Pathophysiology in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2: More in Common Than Not?*, CHEST (2023), <https://doi.org/10.1016/j.chest.2023.03.049>

¹⁵ 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>

¹⁶ Kindlon T. (2017) *Do graded activity therapies cause harm in chronic fatigue syndrome?* J Health Psychol. 2017 Aug;22(9):1146–1154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28805516/>

¹⁷ Marks, D.F (2023) *Treatment Harms To Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Qeios, <https://doi.org/10.32388/XUG3PT.2>

¹⁸ 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/>

¹⁹ 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/>

hos vissa personer inte går tillbaka när den smittsamma agenten är borta.²⁰ Hypotesen har fått stöd när avancerad teknik, bl a AI, har använts för att analysera blodprov från ME/CFS-patienter, friska kontroller och MS-patienter. Med mycket stor precision kunde såväl de olika grupperna som personer med ME/CFS av olika svårighetsgrad differentieras²¹ och metoden ses som en potentiell biomarkör.

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.²² 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.^{23,24,25}

Det finns också data som indikerar att latent virus kan reaktiveras vid ME/CFS^{26,27} liksom vid covid-19.²⁸

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.²⁹

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 ett antal störningar:

- Kognitiva problem, främst när det gäller uppmärksamhet och reaktionstid.³⁰
- Ökad smärta som svar på olika stimuli.³¹
- Autoantikroppar riktade mot adrenerga, muskarina och kolinerga receptorer.³²
- Behov av att mobilisera ett ökat antal hjärnregioner för att reagera på kognitiva utmaningar (vilket visas vid funktionell MRI), särskilt efter ansträngning.³³
- Strukturella avvikelser i hjärnstammen, störda funktionella anslutningar inom hjärnstammen och med andra regioner i hjärnan³⁴

²⁰ Kashi, Alex A., Ronald W. Davis, and Robert D. Phair. (2019). *The IDO Metabolic Trap Hypothesis for the Etiology of ME/CFS*, *Diagnostics* 9, no. 3: 82. <https://doi.org/10.3390/diagnostics9030082>

²¹ Xu, J. et al. (2023) *Developing a Blood Cell-Based Diagnostic Test for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Using Peripheral Blood Mononuclear Cells*. *Adv. Sci.* 2023, 2302146. <https://doi.org/10.1002/adv.202302146>

²² 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/>

²³ 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/>

²⁴ 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>.

²⁵ 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/>

²⁶ Schreiner et al. (2020) *Human Herpesvirus-6 Reactivation, Mitochondrial Fragmentation, and the Coordination of Antiviral and Metabolic Phenotypes in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome* *ImmunoHorizons* 2020, 4 (4) 201-215: <http://www.immunohorizons.org/content/4/4/201>

²⁷ 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*. *Front Immunol*. 2022 Oct 20; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36341457/>

²⁸ 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>

²⁹ 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>

³⁰ 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/>

³¹ Nijs, J. et al. (2012) *In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitization in chronic fatigue syndrome*. *Eur. J. Clin. Invest.* 42, 203–212 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21793823/>

³² 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/>

³³ 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/>

³⁴ 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>

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 stort.³⁵

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 kroppen³⁶ eller av autoantikroppar mot specifika mål i nerv- eller immunsystemet.³⁷

Kognitiv dysfunktion ("hjärndimma") kan återspegla en produktion av cytokiner genom immunaktivering (antingen perifert eller i CNS), som orsakar trötthet samt kognitiv och känslomässig påverkan. Vanliga kognitiva svårigheter är försämrat minne, koncentrationssvårigheter och sänkt läshastighet, medan exekutiva och instrumentella funktioner är intakta.³⁸ Neuropsykologisk utredning är nödvändigt för att närmare kunna kartlägga ME/CFS-patienters kognitiva svårigheter. Vilka mekanismer som ligger bakom de kognitiva svårigheterna är ännu inte klarlagt, men neuroinflammation är en stark hypotes.

Ett flertal studier har rapporterat utbredd aktivering av både astrocyter och mikroglia i hjärnan hos personer med ME/CFS.^{39,40} Störning i astrocytnätverken kan i sin tur relateras till hjärntrötthet och ansträngningsutlöst försämring som är centrala symtom vid ME/CFS.

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.⁴¹

Det finns också samband mellan POTS och överörlighet (Ehlers-Danlos syndrome).⁴² Överörlighet har i sin tur antagits vara relaterat till kranial instabilitet och förträngning (Cranio-cervical obstruction).⁴³

Preload Failure

Med hjälp av s.k. invasivt max-cykeltest (med kateter i olika blodkärl) har det visats att två typer av neurovaskulär dysfunktion bidrar till ansträngningsutlöst försämring. Nedsatt minutslagsvolym, cardiac pre-load 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.⁴⁴ Dessutom har man påvisat försämrat syreupptag i musklerna vid ansträngning.⁴⁵

³⁵ 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/>

³⁶ 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/>

³⁷ 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/>

³⁸ 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35140252/>

³⁹ 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/>

⁴⁰ 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/>

⁴¹ 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/>

⁴² Rowe, P.C. et al. (1999) *Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome*. J. Pediatr 1999; 135:494-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518084/>

⁴³ Bragée, 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://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2020.00828>

⁴⁴ Philip, 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33577778/>

⁴⁵ Hoel, F. et al. (2023) *A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*
<https://insight.jci.org/articles/view/149217>

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 ut i cirkulationen och (b) att avvikelserna i bakteriefloran korrelerar signifikant med svårighetsgraden av smärta och trötthet.⁴⁶

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.⁴⁷

Bland annat har analys av prover från en brittisk biobank identifierat 14 nya genetiska samband relaterade till ME/CFS.⁴⁸

En norsk forskargrupp har funnit att HLA gener (Human Leucocytes Antigens), som är en del av immunsystemet, är relaterade till ME/CFS⁴⁹

Rekrutering pågår fortfarande till en stor internationell genetisk studie av ME/CFS – DecodeME.⁵⁰

Sjukdomsförlopp

Av en nyligen genomförd paneuropeisk enkät riktad till patienter med ME/CFS⁵¹ framgår att sjukdomen oftast utlöses av en infektion, men även att gradvis insjuknande förekommer och att 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. Bland de faktorer som bidragit till förbättring nämns patientens möjligheter till pacing (aktivitetsbalans) medan försämring ofta kopplas till brist på stöd från sjukvårds- och socialförsäkringssystemen.

Funktionsnedläggning

En medlemsenkät genomförd av RME 2018/19⁵² visar att endast ett fåtal ME-sjuka klarar vardagliga aktiviteter som att gå uppför 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.

Undergrupper

I forskning bekräftas allt oftare den kliniska erfarenheten att patientgruppen med ME/CFS är mycket heterogen.

ME/CFS förekommer i olika svårighetsgrader. SBU använder i sin rapport 2018 en indelning som sträcker sig från "Lindrig grad av ME/CFS" då aktivitetsgraden är reducerad till minst 50% till "Mycket allvarig grad av ME/CFS" då patienten är sängliggande hela dygnet, har behov av personlig omvårdnad och ev. näringstillförsel via sond.

Andelen svårt sjuka anges i regel som 25% av patientgruppen. Eftersom de svårast sjuka är hembundna kan de sällan delta i forskningsstudier, vilket gör att resultaten inte alltid är representativa

⁴⁶ Giloteaux, 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>

⁴⁷ Hajdarevic, 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/>

⁴⁸ Das, S. et al. (2022) *Genetic Risk Factors for ME/CFS Identified using Combinatorial Analysis* Journal of Translational Medicine doi: 10.1186/s12967-022-03815-8

⁴⁹ Lande, A. et al. (2020) *Human Leukocyte Antigen alleles associated with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)*. NSci Rep 10, 5267 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62157-x>

⁵⁰ Devereux-Cooke, A. et al. (2022) *DecodeME: community recruitment for a large genetics study of myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome*. BMC Neurology volume 22, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35854226/>

⁵¹ Angelsen, A. & Schei, T. (2023) *A pan-European survey of ME/CFS patients: Similar disease, different approaches and experiences*. In print

⁵² *Medan livet går förbi. Att (försöka) leva med ME/CFS*. (2019) <https://rme.nu/informationsmaterial/>

för hela patientgruppen.

Sjukdomstidens längd påverkar också symtombilden och bör därför beaktas.

Vaes et al (2023) beskriver 13 olika symtombaserade huvudkluster inom gruppen ME/CFS.⁵³ Samtliga patienter upplevde "fatigue", dvs extrem utmattning, och PEM. Sömnsvårigheter, kognitiva svårigheter och smärta var också vanligt, men förekom i olika frekvens och grad.

Prognos

Få personer tillfrisknar helt från ME/CFS, men förbättring är möjlig även om det inte innebär fullt återställd arbetsförmåga.⁵⁴ Den upplevda orsaken till tillfrisknandet/förbättringen är dessutom mycket varierande. Prognosen för barn och unga är som regel mera gynnsam.⁵⁵

Stigma, Livskvalitet, Anhöriga

Det har länge funnits förståelse för att patienter som drabbas av allvarlig sjukdom också påverkas psykiskt. På senare år har också situationen för de närstående uppmärksammats och studerats. I en mycket omfattande studie med frågeformulär online⁵⁶ rapporterar såväl patienter som anhöriga hur sjukdomen påverkar deras livskvalitet. Anhöriga var känslomässigt påverkade av oro, frustration och sorg. Familjeaktiviteter, semesterar, sexliv och ekonomi hade begränsats.

Fennel, P. et al (2021) beskriver det pågående stigma som upplevs av personer med en oförstådd, kontroversiell, kronisk sjukdom och det trauma som blir resultatet av bemötandet från andra människor och i vårdssystemet.⁵⁷ Stressorer i livet påverkar också symtombilden för personer med ME/CFS.⁵⁸

Med hjälp av maskinläring kartlades hur läkare beskriver personer med ME/CFS i online diskussioner (Reddit).⁵⁹ När det gäller ME/CFS så användes mer än fyra gånger så många negativa ord som i beskrivningen av andra stigmatiserade sjukdomar som t.ex. depression.

Tjenesten och MEg är ett 5-årigt projekt som via frågeformulär online undersökte ME-patienters erfarenheter av rehabiliteringsinsatser och arbetsförmåge-utredningar (AFU). Projektet slutrapporteras i september 2023, men enligt preliminär information försämrades de flesta patienter efter rehabiliteringsinsatser och AFU.⁶⁰

Mekanismer som kan länka några av de avvikelser som observerats

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).⁹

På organnivå, som i extrema fall hos djur i dvala, har det kallats "integrerad stressrespons" (ISR).⁶¹

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.

⁵³ Vaes, A.W. et al. (2023) *Symptom-based clusters in people with ME/CFS: an illustration of clinical variety in a cross-sectional cohort.* *J Transl Med* 21, 112 (2023). <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-023-03946-6>

⁵⁴ 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/>

⁵⁵ CDC website <https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcare-providers/presentation-clinical-course/prognosis.html>

⁵⁶ Vyas J, et al. (2022) *Impact of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) on the quality of life of people with ME/CFS and their partners and family members: an online cross-sectional survey.* *BMJ Open* 2022;12:e058128. <https://bmjopen.bmj.com/content/12/5/e058128>

⁵⁷ Fennell, P. et al. (2021) *Elements of Suffering in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: The Experience of Loss, Grief, Stigma, and Trauma in the Severely and Very Severely Affected.* *Healthcare (Basel).* 2021 May; 9(5) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34065069/>

⁵⁸ Balinas, C. et al. (2021) *Impact of Life Stressors on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Symptoms: An Australian Longitudinal Study.* *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Oct 11;18(20):10614. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8535742>

⁵⁹ Scoles, B, & Nicodemo, C. (2022) *Doctors' attitudes toward specific medical conditions.* *Journ. Econ. Behav. and Org.* 204 (2022) 182–199 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016726812200347X>

⁶⁰ Kielland, A. et al. (2023) *Do diagnostic criteria for ME matter to patient experience with services and interventions? Key results from an online RDS survey targeting fatigue patients in Norway.* <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13591053231169191>

⁶¹ 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/>

Forskare i olika länder har presenterat modeller som omfattar såväl tänkbara patomekanismer som möjlig behandling i olika skeden av sjukdomsutvecklingen.^{62,18,2} 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 bakterieflora. 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's (2019)⁷ förklaringsmodell "the metabolic trap" beskriver varför vissa personer inte tillfrisknar från en infektion, utan i stället blir kroniskt sjuka. 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 i stället 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 blodkärl blir påverkat, att det venösa återflödet minskar, att hjärtats minutslagvolym reduceras (s k preload 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 att det hos vissa individer utlöses en värdredaktion som kulminerar i en sjukdom som omfattar många olika organsystem. Obalans i tarmfloran, neurologisk och immunologisk dysfunktion samt försämrad mitokondriell funktion är inblandade i orsaksmekanismerna bakom ME/CFS. Dessa symtom förekommer även vid lång-covid, men med olika prevalens.^{63,64} 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 också studier av PASC ge insikter i tidiga manifestationer av - och biomarkörer för - ME/CFS.⁶⁵

Som tidigare nämnts är SARS-COV-2 inte den enda infektionen som kan orsaka långvarig, oförklarad funktionsnedsättning. Symtomprofilerna liknar varandra, oberoende av den utlösande infektionen, och det finns överlappande kliniska bilder i PASC och ME/CFS.⁶⁶ Syndromen innebär en avsevärd belastning för sjukvården, men eftersom man inte förstår de bakomliggande mekanismerna utgör de en blind fläck på det medicinska området.⁶⁷ Därför behövs grundläggande biomedicinsk forskning om mekanismerna bakom denna grupp av gåtfulla kroniska sjukdomar.

⁶² 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/>

⁶³ Marshall-Gradisnik, S. & Eaton-Fitch, N. (2022) *Understanding myalgic encephalomyelitis. Myalgic encephalomyelitis and Long Covid have overlapping presentation*. SCIENCE 8 Sep 2022, Vol 377, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074854/>

⁶⁴ 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/>

⁶⁵ 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*. Nature Communications doi: 10.1038/s41467-022-32507-6

⁶⁶ Komaroff AL & Lipkin WI. (2023) *ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature* Front. Med. 10:1187163. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2023.1187163>

⁶⁷ Choutka, J. et al. (2022) *Unexplained post-acute infection syndromes* Nat Med 28, 911–923 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>

