

The ME/CFS Research Roadmap

antagen av NANS (National Advisory Neurological Disorders and Stroke) – underavdelning till NIH (National Institutes of Health, USA) den 15 maj 2024.

Svensk sammanfattning: Kerstin Heiling, leg. psykolog, Fil dr

Bakgrund

Hösten 2022 bildades en arbetsgrupp inom NANS- med uppgift att "Utvärdera nuvarande ME/CFS-forskningsaktiviteter, beskriva möjligheter och kunskapsluckor i ME/CFS-forskningen och identifiera mål för utveckling av behandling."

Tjugoåtta personer med erfarenhet från vetenskaplig och/eller klinisk verksamhet inom ME/CFS-området samt representanter för patientorganisationer och personer med levd erfarenhet utgjorde arbetsgruppen. Ytterligare 21 särskilt inbjudna personer med levd erfarenhet (patienter, vårdgivare) bidrog med speciella kunskaper och erfarenheter.



Åtta olika grupper etablerades. Var och en av dessa grupper arrangerade ett webinarium med inbjudna experter och tog fram en rapport om sitt område. De åtta ämnesområdena var kronisk infektion, immunsystem, nervsystem, cirkulation, metabolism, fysiologi, mindre studerade patologier och genetik. (Länk till webinarierna finns längre ned i texten.)

Föreläsarna ombads besvara följande frågor:

1. Vad vet vi inom det här området av ME/CFS forskning?
2. Vad vet vi inte? / Vad tror vi att vi vet, som behöver bekräftas?
3. Vad behöver vi veta för att kunna påbörja "translationella" studier och kliniska prövningar?

En slutrapport publicerades i maj 2024.

Den innehåller en omfattande redogörelse för det nuvarande forskningsläget och ger förslag på framtida forskningsinriktningar med fokus på kliniska prövningar.

För referenser utöver dem som tagits med i föreliggande sammanfattning hänvisas till originalrapporten.

Rapporten:

<https://www.ninds.nih.gov/sites/default/files/2024-05/Report%20of%20the%20ME%20CFS%20Research%20Roadmap%20Working%20Group%20of%20Council%20508C.pdf>

Webinarierna:

<https://www.ninds.nih.gov/news-events/events?title=%22ME%20CFS+Research+Roadmap+Webinar+Series%22&year=>

Allmänt:

ME/CFS Myalgisk Encefalomyelit, också kallat Kroniskt Trötthets Syndrom (Chronic Fatigue Syndrome) är en mångfacetterad, heterogen, kronisk sjukdom som innefattar en mängd funktionsnedsättande symtom som förvärras av ansträngning.

I en översiktsartikel (2023)¹ citeras nästan 600 publikationer som rapporterar avvikelser i nervsystemet, immunsystemet, de metabola och kardiovaskulära systemen.

En etablerad uppfattning bland forskare på området är att ME/CFS kännetecknas av en dysfunktionell reaktion i immunsystemet och det metabola systemet efter en infektion, men även andra utlösande faktorer förekommer.

Det handlar troligen inte om *en* enskild, nyttillkommen utlösande faktor och det är inte heller sannolikt att vilken patogen som helst kan orsaka ME/CFS. Om det är samma infektiösa källa som utlöser sjukdomen som sedan bidrar till att vidmakthålla de kroniska symtomen är inte heller klargjort.

Sjukdomen uppträder i olika svårighetsgrader, men mycket få personer kan arbeta heltid och de svårast sjuka är sängbundna och i behov av omfattande vård.

¹ Komaroff, A.L., and Lipkin, W.I. (2023). ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. *Front Med* 10, 1187163. 10.3389/fmed.2023.1187163.

Även om vissa av tecknen och symtomen på den initiala akuta sjukdomen (t.ex. feber, adenopati) vanligtvis avtar, kvarstår ett kroniskt försvagande tillstånd som kännetecknas av utmattning, sjukdomskänsla, kognitiva problem, ortostatisk intolerans, störd sömn och ofta många symtom utöver dessa. All ansträngning som överskrider den individuella toleransnivån - t.ex. fysisk träning, men även långvarig upprätt ställning och kognitiva eller känslomässiga stressfaktorer – ger vanligtvis en försämring av samtliga symtom. Detta kallas PEM, Post-Exertional-Malaise, ansträngningsutlöst försämring eller belastningsutlöst försämring, och är ett kardinalsymtom på sjukdomen.

Värt att notera är att psykiska svårigheter inte är vanligare hos personer med ME/CFS än hos befolkningen i allmänhet och att en etablerad biomarkör för depression – uppreglering av HPA-axeln (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) - inte förekommer hos personer med ME/CFS.²

Post-infektiösa syndrom

Symtom som liknar ME/CFS har rapporterats efter infektioner utlösta av flera olika patogener, bland annat virus (t.ex. Epstein-Barr virus, humant herpesvirus 6, enterovirus); bakterier (t.ex. *Borrelia burgdorferi*); och protozoer (t.ex. *Giardia lamblia*)³

Uppskattningsvis 13–43% av de personer som har bestående, funktionsnedsättande symtom efter en covid-infektion uppfyller IOM-kriterierna för ME/CFS⁴ och under de senaste åren har det visat sig att ett stort antal patofysiologiska avvikelser är gemensamma för ME/CFS och post-covid.⁵ Både ME/CFS och post-covid är exempel på en bredare grupp syndrom – post-infektiösa syndrom – som inte bara uppvisar liknande symtom, men kanske också har en gemensam patofysiologi.

Utdrag ur rapporter från de olika webinarerna:

1. Kronisk infektion

Ett flertal forskare har undersökt kopplingen mellan pågående eller reaktiverade infektioner och symtom vid ME/CFS.

Tre typer av kroniska infektioner är relevanta för ME/CFS: 1) en ny primär infektion där smittämnet (eller dess nukleinsyror och/eller antigener) kvarstår i kroppen och framkallar ett fortsatt immun- och metaboliskt svar; 2) reaktivering av en latent infektion där den primära infektionen inträffade långt tidigare; 3) Nedärvda virala genom, som finns i varje cell - de mest kända exemplen är de endogena retrovirusen.

² Demitrack, M.A. et al. (1991). Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 73, 1224-1234.

³ Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M., and Iwasaki, A. (2022). Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 28, 911-923. 10.1038/s41591-022-01810-6.

⁴ Bonilla, H. et al. (2023). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome is common in post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Results from a post-COVID-19 multidisciplinary clinic. *Frontiers in Neurology* 14. 10.3389/fneur.2023.1090747.

⁵ Komaroff, A.L., and Lipkin, W.I. (2023). ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. *Front Med* 10, 1187163. 10.3389/fmed.2023.1187163.

Många personer med ME/CFS beskriver att de haft en influensaliknande sjukdom som sedan aldrig gått över. Ett sådant kliniskt scenario tyder på den första typen av kronisk infektion, men det kan också förekomma med de andra två.

Eftersom sjukdomen i samband med de epidemiska utbrotten, oftast på 1980-talet, antogs vara av övergående slag togs sällan några prov för att fastställa infektionens etiologi. Då fanns inte heller teknologi med tillräcklig sensitivitet för att spåra det aktuella patogenet.

Ytterligare ett problem när man söker efter vad som triggar ME/CFS är att många virus (inklusive SARS-CoV-2) kan uppträda som asymtomatiska fall – dvs utan märkbara symtom.

I forskarsamhället finns olika uppfattningar när det gäller om symtomen på den kroniska sjukdomen orsakas av den direkta effekten av smittämnet, eller om ME/CFS i stället representerar ett ovanligt immun- och metabolt svar på infektion.^{6,7}

En svårighet vid jämförelsen av antikroppsreaktivitet vid ME/CFS, i relation till friska kontroller, är att vissa virus, särskilt *enterovirus* och *herpesvirus*, också infekterar en stor del av befolkningen utan några uppenbara följder. Samma virus som kan bidra till utvecklingen av ME/CFS hos vissa individer är harmlöst för andra.

RNA-virus - Enterovirus och SARS-CoV-2

Vid multipla epidemier av ME/CFS-liknande sjukdomar före 2020, misstänktes ofta enterovirus vara utlösande faktorer.⁸ En mängd olika RNA-virus kan emellertid överleva efter en akut infektion.⁹

En screening för virus i blod, saliv och avföring hos ME-patienter pre 2020, gav ett negativt resultat. Studien begränsades dock av det faktum att teknologin för virusdetektion i dessa material ännu inte var fullt utvecklad. Man tog inte heller några vävnads- eller organprover.

Då nya fynd av SARS-CoV-2 gjorts inte bara i blod, men också *i många olika vävnadstyper* så har det konstaterats att ett utlösande virus kan finnas kvar på platser i kroppen som inte är lättillgängliga för analys.^{10,11} För att verkligen avgöra om

⁶ Mantovani, F. et al. (2023). The interaction of human immunodeficiency virus-1 and human endogenous retroviruses in patients (primary cell cultures) and cell line models. *Microbiol Spectrum* 11, e0137923. 10.1128/spectrum.01379-23.

⁷ Proal, A.D. et al. (2023). SARS-CoV-2 reservoir in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Nat Immunol* 24, 1616-1627. 10.1038/s41590-023-01601-2.

⁸ O'Neal, A.J., and Hanson, M.R. (2021). The enterovirus theory of disease etiology in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a critical review. *Front Med (Lausanne)* 8,

⁹ Griffin, D.E. (2022). Why does viral RNA sometimes persist after recovery from acute infections? *PLoS Biol* 20, e3001687. 10.1371/journal.pbio.3001687.

¹⁰ Peluso, M.J. et al. (2023). Multimodal Molecular Imaging Reveals Tissue-Based T Cell Activation and Viral RNA Persistence for Up to 2 Years Following COVID-19. *medRxiv*. 10.1101/2023.07.27.2329317

¹¹ Stein, S.R. et al. (2022). SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature* 612, 758-763. 10.1038/s41586-022-05542-y.

alla eller en undergrupp av personer med ME/CFS har en kronisk virusinfektion måste därför vävnadsprover tas, sparas och göras tillgängliga för analys.¹²

Det finns likheter i både symtom och underliggande patofysiologi vid långtidscovid och ME/CFS, men även om flera jämförelser av de två sjukdomarna har gjorts, har det inte ägnats någon större uppmärksamhet åt möjligheten att ett kvarvarande virus kan vara ett gemensamt drag för båda sjukdomarna. Huruvida kronisk SARS-CoV-2-infektion ligger bakom *samtliga* fall av långtidscovid som uppfyller ME/CFS-diagnostiska kriterier är för närvarande okänt.

Herpesvirus

En undergrupp av personer med ME/CFS (cirka 10 %) rapporterar att deras sjukdom debuterade efter mononukleos, orsakad av EBV, en av de nio typerna av humant herpesvirus (HHV).

Den mest kända av de latent infekterade som kan ge immunsvårigheter och symtom under reaktivering är herpesvirus.

EBV kan reaktiveras efter en rad olika infektioner, psykologisk stress och fysiskt trauma¹³ och EBV-reaktiveringen kan ibland misstas för en initial infektion om testerna inte tolkas korrekt.

Dessutom kan det som verkar vara abnormiteter i immunsystemet, i fysiologin och i immunmetabolismen hos personer med ME/CFS, också vara naturliga reaktioner på kroniska eller reaktiverade infektioner.

EBV eller andra HHV kan då förhindra återhämtning, även när den inducerande patogenen inte är ett herpesvirus.

Humant Endogent Retrovirus, HERV

Flera olika autoimmuna sjukdomar, t.ex. diabetes typ 1, MS och ALS, har kommit att associeras med *Humant Endogent Retrovirus (HERV, en integration av virala gener i könscellerna hos en infekterad värd)*.¹⁴ Alla människor bär på gamla retrovirala sekvenser som är integrerade i deras genom. Då autoimmunitet är en av hypoteserna för patofysiologin vid ME/CFS finns behov av ytterligare forskning om HERV även i relation till ME/CFS.

En av slutsatserna i den nyligen publicerade intensiva intramurala NIH-studien var att ett persistent antigen kan förekomma vid ME/CFS.¹⁵ På samma sätt kan "the itaconate-shunt" (en förbi-koppling i TCA-cykeln) uppstå som ett resultat av en infektion. (se avsnitt 7)

¹² O'Neal, A.J., and Hanson, M.R. (2021). The enterovirus theory of disease etiology in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a critical review. *Front Med (Lausanne)* 8, 688486. 10.3389/fmed.2021.688486.

¹³ Sausen, D.G. et al. (2021). Stress-Induced Epstein-Barr Virus Reactivation. *Biomolecules* 11. 10.3390/biom11091380.

¹⁴ Groger, V., and Cynis, H. (2018). Human Endogenous Retroviruses and Their Putative Role in the Development of Autoimmune Disorders Such as Multiple Sclerosis. *Front Microbiol* 9, 265. 10.3389/fmicb.2018.00265.

¹⁵ Walitt, B. et al. (2024). Deep phenotyping of post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Nat Commun* 15, 907. 10.1038/s41467-024-45107-3.

2. Immunsystemet

Forskning har belyst relationen mellan kronisk inflammation, som involverar det medfödda immunsvaret, och förhöjda halter av antikroppar samt förändrade metabola processer hos personer med ME/CFS. Aktuella studier har fokuserat på biomarkörer som indikerar skador på tarmen och att mikrobiom finns på "fel plats" i tarmen (mikrobiell translokation), vilket kan trigga immunaktivering och neuroinflammation¹⁶. Relationen mellan fysisk aktivitet och immunsystemet har också studerats och man har sett skillnader i metabola reaktioner på fysisk träning jämfört med friska kontroller.

Ett stort antal immunologiska avvikelser har rapporterats och handlar både om fenotyp och funktion. Det mest robusta fyndet är försämrad funktion i NK-cellerna.¹⁷ Dessutom har flera laboratorier funnit en ökad andel naiva eller aktiverade B-celler¹⁴, samt aktiverade CD8+ cytotoxiska T-celler.¹⁸ Det finns evidens för att T-cellerna blir utmattade och att immunsystemet åldras hos personer som varit sjuka länge. Många forskare har också funnit ökade nivåer av cirkulerande pro-inflammatoriska cytokiner, speciellt under de första tre åren efter sjukdomsdebuten

Kronisk låggradig inflammation

Omfattande forskning pekar på att förändrade cytokinnivåer och kronisk inflammation, jämfört med friska kontroller, kan ha betydelse för patogenesen vid ME/CFS.^{17,18}

Cytokinernas roll som biomarkörer är dock osäker¹⁹ och fortsatt forskning behövs.

Infektion som utlösande faktor

Det finns betydande belägg för att enterovirus är inblandade i uppkomsten av ME/CFS.²⁰ Vissa studier har karakteriserat postinfektios ME/CFS som en inflammatorisk sjukdom, utlöst av en infektiös patogen, vilket leder till ett onormalt systemiskt immunsvaret som kvarstår efter att infektionen har försvunnit.²¹ Andra menar att ME/CFS-debuten innebär en avgörande infektiös utlösande faktor som kan leda till immunisering mot autoantigener, involverade i aerob energiproduktion och hormonreceptorer, vilket resulterar i belastningsutlöst försämring och ME/CFS.

¹⁶ Xiong, R. et al. (2023). Multi-'omics of gut microbiome-host interactions in short- and long-term myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Cell Host Microbe* 31, 273-287 e275. 10.1016/j.chom.2023.01.001.

¹⁷ Eaton-Fitch, N. et al (2021). The effect of IL-2 stimulation and treatment of TRPM3 on channel co-localisation with PIP2 and NK cell function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Journal of Translational Medicine* 19, 306. 10.1186/s12967-021-02974-4.

¹⁸ Vu, L.T. et al. (2024). Single-cell transcriptomics of the immune system in ME/CFS at baseline and following symptom provocation. *Cell Rep Med* 5, 101373. 10.1016/j.xcrm.2023.101373.

¹⁹ Corbitt, M. et al. (2019). A systematic review of cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis/systemic exertion intolerance disease (CFS/ME/SEID). *BMC Neurology* 19, 207.10.1186/s12883-019-1433-0.

²⁰ Hanson, M.R. (2023). The viral origin of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PLoS Pathog* 19, e1011523. 10.1371/journal.ppat.1011523.

²¹ Poenaru, S., Abdallah, S.J., Corrales-Medina, V., and Cowan, J. (2021). COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 8, 204993612110093. 10.1177/20499361211009385.

Inte alla individer med ME/CFS har en tydlig föregående infektiös episod. En förklaring kan vara asymtomatiska infektioner som leder till ME/CFS. Det kan inte heller uteslutas att den kumulativa effekten av olika infektioner eller upprepade infektiösa episoder kan leda till ME/CFS. Heterogeniteten i debutmönstren indikerar också att det kan finnas flera potentiella utlösande faktorer förutom infektioner.

Samspel mellan tarm, immunsystem och metabolism

Det finns ökande bevis för att ME/CFS kan kopplas till immunologiska och metabola förändringar²² och mag-tarm-besvär är vanliga hos individer med ME/CFS. Nyligen genomförda studier har fokuserat på några nyckelområden:

- 1) Biomarkörer: bedöma nivåer av specifika biologiska markörer som indikerar tarmskada och efterföljande mikrobiell translokation, vilket kan utlösa både systemisk och lokal immunaktivering, inklusive neuroinflammation;
- 2) Effekten av träning: undersöka hur träning kan påverka immunsvaret vid ME/CFS för att belysa samspelet mellan fysisk aktivitet och immunfunktion.
- 3) Metabola skillnader och molekylära förbindelser: utforska metabola förändringar som svar på träning, särskilt inom ramen för ett komprometterat tarmepitel och mikrobiell translokation.²³

3. Centrala (CNS) och perifera nervsystemet (PNS)

Nya metoder för avbildning och nya diagnostiska prov har påvisat förändringar i såväl det centrala som det perifera nervsystemet vid kroniska infektions-utlösta tillstånd, inklusive ME/CFS. Såväl det centrala som det perifera nervsystemet samverkar intimt med varje kroppsorgan och påverkar inflammation, cirkulation och endokrina funktioner.

Kognitiva svårigheter

Många personer med ME/CFS besväras av kognitiva problem. Trots det är kognitiv funktion vid ME/CFS ännu ett ganska utforskat område. Vid psykometrisk utredning har kognitiva svårigheter påvisats, i första hand problem med uppmärksamhet och reaktionstid som förvärras efter fysisk eller kognitiv ansträngning och inte kan förklaras med någon känslomässig störning.²⁴

Det finns ett stort behov av standardiserade och validerade kognitiva test som återspeglar de kliniska symtom som personer med ME/CFS uppvisar. Skiftande dagsform och begränsad energitillgång påverkar prestationen hos personer med ME/CFS och måste beaktas vid bedömning av den kognitiva förmågan. Testmetoderna måste alltså anpassas och bedömningen genomföras vid flera olika

²² Glass, K.A. et al. (2023). Urine Metabolomics Exposes Anomalous Recovery after Maximal Exertion in Female ME/CFS Patients. *International Journal of Molecular Sciences* 24, 3685. 10.3390/ijms24043685.

²³ Uhde, M. et al. (2023). Suppressed immune and metabolic responses to intestinal damage-associated microbial translocation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain, Behavior, & Immunity - Health* 30, 100627. 10.1016/j.bbih.2023.100627.

²⁴ Fernandez-Quiros, J. et al. (2023). The Conners Continuous Performance Test CPT3(): Is it a reliable marker to predict neurocognitive dysfunction in Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Psychol* 14, 1127193. 10.3389/fpsyg.2023.1127193.

tillfällen för att ge en komplett bild av personens kapacitet.

Neuroinflammation

Neuroinflammation har länge misstänkts i patofysiologin vid ME/CFS, en tanke som förstärks av att ett antal problem också förekommer vid multipel skleros, följsjukdomar efter stroke, postcovid, traumatisk hjärnskada och neurodegenerativa sjukdomar.²⁵ Hjärnavbildning stödjer också misstanken om neuroinflammation vid ME/CFS, särskilt vid användning av magnetresonansspektroskopi (MRS) och positronemissionstomografi (PET).^{26,27} Med hjälp av dessa tekniker har man funnit utbredd aktivering av gliaceller i hjärnan och försämrad konnektivitet, framför allt i relation till hjärnstammen.

Det är okänt om avvikelser i hjärnan är orsak till eller en konsekvens av den patofysiologiska mekanismen i ME/CFS. Det är också ovisst om centrala abnormiteter föregår eller följer på problem i det perifera nervsystemet.

Dysautonomi och det perifera nervsystemet

Dysautonomi har konstaterats i ett flertal studier och bekräftats i en meta-analys. Flera studier visar på oregelbundenheter i hjärtfrekvens och problem med ortostatisk intolerans.²⁸

Finfiberneuropati har rapporterats i en undergrupp av individer med ME/CFS.²⁹ Autoantikroppar mot ett flertal mål i det centrala och autonoma nervsystemet har rapporterats och har ibland samband med svårighetsgraden av symtom.

Cerebrospinalvätskan

Analys av det perifera blodflödet ger som regel inte tillräcklig information om hjärnmiljön. Hjärnavbildning kan inte mäta neurokemiska substanser eller proinflammatoriska ämnen som kan vara dysreglerade i det centrala nervsystemet. Substanser av intresse som kan uppfattas genom neuroradiologiska tekniker, såsom laktat, kan också kvantifieras mer exakt genom direkt provtagning av cerebrospinalvätskan (CSF). Vissa kritiska frågor om det centrala nervsystemet kan därför endast besvaras genom att använda lumbalpunktion.

²⁵ Hanafy, K.A., and Jovin, T.G. (2024). Brain FADE syndrome: the final common pathway of chronic inflammation in neurological disease. *Front Immunol* 15, 1332776. 10.3389/fimmu.2024.1332776.

²⁶ 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. 10.1007/s11682-018-0029-4.

²⁷ 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. 10.2967/jnumed.113.131045.

²⁸ Murga Gandasegui, I. et al. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Neurological Entity? *Medicina (Kaunas)* 57. 10.3390/medicina57101030.

²⁹ Azcue, N. et al. (2023). Dysautonomia and small fiber neuropathy in post-COVID condition and Chronic Fatigue Syndrome. *J Transl Med* 21, 814. 10.1186/s12967-023-04678-3.

Hjärnavbildning

Det finns mycket få studier publicerade om hjärnavbildning vid ME/CFS, men de som publicerats har haft stort inflytande i fältet och resultaten har nu verifierats av flera andra grupper.

Nya metoder för avbildning av hjärnans struktur, genomsläpplighet, blod-hjärnbarriären och det glymfatiska flödet samt avbildning av ryggmärgen, ger möjlighet till avancerade studier.³⁰

Exempel på sådana metoder är MRI (magnetic resonance imaging) i kombination med spektroskopi, för analys av viktiga substanser. Mikroglia-medierad hjärninflammation har fastställts med hjälp av PET (positron emission tomography). Kostnaden för avancerad neuroavbildning är emellertid så stor att en storskalig användning kan vara oöverkomligt dyr.

En annan svårighet är att vissa delar av patologin endast kan undersökas med obduktionsstudier. Avvikelser i mikrostrukturer och kemiska obalanser kan vanligtvis inte bedömas med icke-invasiv avbildning. Behovet av att hjärnvävnad doneras och lagras i bio-banker är stort.

Arbetsgruppen påtalade att det glymfatiska systemet inte har studerats ingående eller införlivats i neuroradiologiska protokoll. Eftersom det glymfatiska systemet är viktigt för att rensa bort avfall, laktat och andra kemikalier från hjärnan, kan nedsatt funktion påverka sömn, kognition och andra aspekter av ME/CFS.

Sömn

Även om icke-återställande sömn är typiskt för ME/CFS är ganska lite känt om fenomenet. En studie från 2011 visade på tydliga skillnader mellan ME/CFS-patienter, personer med depression och friska kontroller.³¹ Denna och andra tidigare genomförda EEG-studier behöver verifieras och möjligen kan man med hjälp av "machine learning" jämföra EEG-resultat från stora grupper med olika sjukdomar och urskilja ett unikt sömnmönster vid ME/CFS.

4. Kardiovaskulär cirkulation

Cirkulation och perfusion/genomsläpplighet är högprioriterade teman inom ME/CFS-forskningen och inkluderar studier av mikroproppar, endotel-inflammation och dysfunktion samt adekvat perfusion av hjärna och perifera vävnader. Andra studier handlar om blodvolym, endotelets integritet och egenskaper hos röda blodkroppar.

I den tidigare nämnda översiktsartikeln⁵ beskrivs flera olika cirkulationsproblem: Ineffektiv ventilation, försämrat syreupptag i flera typer av celler, minskat venöst återflöde, ökad oxidativ stress och dysautonomi. Dessutom rapporterar många

³⁰ Maksoud, R. et al. (2020). A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. PLoS One 15,e0232475. 10.1371/journal.pone.0232475

³¹ Duffy, F.H. et al (2011). EEG spectral coherence data distinguish chronic fatigue syndrome patients from healthy controls and depressed patients--a case control study. BMC Neurol 11, 82. 10.1186/1471-2377-11-82.

studier endotel-dysfunktion med associerade trombocytabnormiteter och koagulationsstörningar.

Endotelinflammation och mikroproppar

En invasion av infektiösa patogener resulterar i ett inflammatoriskt svar från endotelcellerna, vilket orsakar endoteldysfunktion, som är en central faktor vid kardiovaskulär sjukdom. Endotelet, som bildar en tunn inre slemhinna i hela kärlsystemet, påverkas av hormonella signaler som vidgar eller drar samman kärlet.³² Vid ME/CFS uppkommer inadekvat kärlsammandragning i vissa delar av kroppen och inadekvat utvidgning i andra.

Om endotelceller är skadade av inflammation uppstår amyloidavlagringar som bildar mikroproppar vid postcovid och sannolikt också vid ME/CFS.^{33,34} Dessa är särskilt resistenta mot fibrinolys, men behandling med anti-koagulationspreparat har ändå visat sig verksamt.³⁵

Hypovolemia/Blodvolym

Blodvolym, plasmavolym och antalet röda blodkroppar är ofta reducerat hos individer med ME/CFS, och minskad blodvolym har korrelerats med belastningsintolerans.³⁶ Ökat saltintag har visat sig vara en effektiv förstahandsbehandling för ortostatisk intolerans med avsikt att öka blodvolymen.

Ortostatisk Intolerans: Inverkan av Cerebralt blodflöde och Cirkulation

Ortostatisk intolerans är ett obligatoriskt symptom i IOM:s diagnoskriterier för ME/CFS och upplevs som en av de mest funktionsnedsättande aspekterna av sjukdomen.³⁷ POTS, ortostatisk hypotoni, svimning och blåtonade extremiteter är vanliga symptom orsakade av ett minskat blodflöde till hjärnan och en aktivering av stresssystemet. Minskat venöst återflöde av blod till hjärtat ses dubbelt så ofta hos individer med ME/CFS som hos friska kontroller.

Minskat syre-upptag i vävnader kan tyda på mitokondriella komplikationer.³⁸ Syrekänsligheten hos röda blodkroppar är nedsatt vid ME/CFS och långtidscovid. I vilken grad försämrade deformbarhet av röda blodkroppar bidrar till försämrade syreförsörjning till ändorgan, som skelettmuskulatur och CNS, är fortfarande okänt.

³² Sandvik MK, Sørland K, Leirgul E, et al. (2023) Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLOS ONE*. 2023;18(2):e0280942. doi:10.1371/journal.pone.0280942

³³ Nunes JM. Et al.(2022) The Occurrence of Hyperactivated Platelets and Fibrinoid Microclots in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Pharmaceuticals*. 2022;15(8). doi:10.3390/PH15080931

³⁴ Turner S, et al.(2023) Long COVID: pathophysiological factors and abnormalities of coagulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2023;34(6):321-344. doi:10.1016/j.tem.2023.03.002

³⁵ Laubshder, G. et al. (2023) Treatment of Long COVID symptoms with triple anticoagulant therapy. doi:10.21203/rs.3.rs-2697680/v1

³⁶ Hurwitz BE, Coryell VT, Parker M, et al. (2009) Chronic fatigue syndrome: illness severity, sedentary lifestyle, blood volume and evidence of diminished cardiac function. *Clin Sci*. 2009;118(2):125-135. doi:10.1042/CS20090055

³⁷ Raj SR, Fedorowski A, Sheldon RS. (2022) Diagnosis and management of postural orthostatic tachycardia syndrome. *CMAJ Can Med Assoc J*. 2022;194(10):E378-E385. doi:10.1503/cmaj.211373

³⁸ van Campen MC. et al (2018) The Abnormal Cardiac Index and Stroke Volume Index Changes During a Normal Tilt Table Test in ME/CFS Patients Compared to Healthy Volunteers, are Not Related to Deconditioning. 2018;2018(02).

Minskat blodflöde till hjärnan kan sänka individens smärtröskel och öka minnes- och koncentrationsproblem.³⁹

Neurovaskulär dysreglering vid fysisk ansträngning

Vid ME/CFS finns det belägg för systemisk vaskulär dysreglering, inklusive minskad slagvolym (pre-load failure), som överlappar med POTS och ortostatisk hypotoni, samt shuntning/föribikoppling i perifera blodkärl.⁴⁰ Systemisk vaskulär dysreglering har kopplats till en hög prevalens av finfiberneuropati vid ME/CFS.⁴¹

En randomiserad kontrollerad studie utvärderade behandling med pyridostigmin (Mestinon) vid ME/CFS och visade en ökning av maximal hjärtminutvolym under träning genom ökad vasokonstriktion. Detta tyder på att belastningsintolerans är kopplat till neurovaskulär dysreglering.⁴²

5. Metabolism

Webinariet om metabolism belyste hur metabola avvikelser kan vara relaterade till dysfunktion i mitokondrierna och hur metabola faktorer påverkar insjuknandet, sårbarheten och svårighetsgraden av ME/CFS. Man identifierade kunskapsluckor och underströk behovet av målinriktad behandling för att förbättra det kliniska tillståndet hos patienterna.

Termen "metabolomik" avser studiet av de metaboliter (nedbrytningsprodukter) som produceras av de biokemiska reaktionerna i levande organismer, vilka kan mätas i biologiska vätskor, celler eller vävnader. Till skillnad från genomik, som utforskar ärftliga mänskliga genomförändringar och geninteraktioner, erbjuder metabolomik ett realtidsperspektiv på *cellförändringar* till följd av geninteraktioner med stressorer efter sjukdomsdebuten.

Olika prover, såsom plasma, serum, urin, mononukleära celler i perifert blod (PBMC) och specifika immunceller (t.ex. NK-celler, T- och B-lymfocyter), har analyserats för att spåra metabolitförändringar hos individer med ME/CFS jämfört med friska kontroller.⁴³

³⁹ Campen C (Linda) MC van, Rowe PC, Visser FC. (2022) Orthostatic Symptoms and Reductions in Cerebral Blood Flow in Long-Haul COVID-19 Patients: Similarities with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Medicina (Mex)*. 2022;58(1):28. doi:10.3390/medicina58010028

⁴⁰ Joseph P, Singh I, Oliveira R, et al. (2023) Exercise Pathophysiology in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Postacute Sequelae of SARS-CoV-2: More in Common Than Not? *Chest*. 2023;164(3):717-726. doi:10.1016/j.chest.2023.03.049

⁴¹ Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, et al. (2021) Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest*. 2021;160(2):642-651. doi:10.1016/j.chest.2021.01.082

⁴² Joseph P, Pari R, Miller S, et al. (2022) Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest*. 2022;162(5):1116-1126. doi:10.1016/j.chest.2022.04.146

⁴³ Germain, A. et al. (2022). Plasma metabolomics reveals disrupted response and recovery following maximal exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight* 7, e157621. 10.1172/jci.insight.157621.

Dessutom har fekal mikrobiota och metaboliter undersökts, med tanke på tarmmikrobiomets inflytande på individens metabolism och rapporterade tarmproblem vid ME/CFS.⁴⁴

För ungefär 25 år sedan föreslogs det att den brist på energi som kännetecknar ME/CFS kan bero på cellens bristande förmåga att generera och/eller använda ATP. Hypotesen har vunnit trovärdighet efter publiceringen av många studier som visar på nedsatt produktion av ATP från syre (genom oxidativ fosforylering), glukos (genom både glykolys och citronsyracykeln), fettsyror och aminosyror.⁴⁵

Ett annat kännetecken på ME/CFS verkar vara redoxobalans. Ökade nivåer av prooxidanter och minskade nivåer av antioxidanter har upprepade gånger rapporterats, liksom bevis på betydande nitrosativ stress.⁴⁶ Oxidativ stress i hjärnan har avslöjats genom magnetisk resonansspektroskopi, MRS.

Andra studier visar på låga nivåer av ett stort antal metaboliter i centrala nervsystemet, vilket har tolkats som hypometabolism.

Komplicerande faktorer vid studiet av metaboliter är dels att samsjuklighet är vanligt, dels att många patienter tar ett flertal mediciner och kosttillskott. Krav på att patienter skall avbryta medicinering för att delta i studier bedöms vara oréalistiska.

Även om många metabola fynd korrelerar med vanliga ME/CFS-symtom, saknas en reproducerbar lista över sjukdomsspecifika metaboliter som kan fungera som signaturer eller för att bedöma symtomens svårighetsgrad. Att övervaka molekyl-/metabolitförändringar före och efter framkallande av post-exertional malaise (PEM) kan vara av avgörande betydelse.

En omfattande metabolomikstudie har genomförts, där man bedömde metabolitförändringar i plasmaprover som samlats in före och efter två kardio-pulmonella träningsstest (CPET) med ett 24-timmars återhämtningsintervall, i syfte att inducera PEM. Signifikanta skillnader i metaboliter och signalvägar observerades mellan individer med ME/CFS och kontroller under återhämtningsperioden. Det noterades även en tydlig skillnad mellan kvinnor och män.³⁹

För att få mer robusta och tillförlitliga data finns ett behov av att utöka forskningen till andra prospektiva vävnader som påverkas av ME/CFS, t.ex. muskelvävnad och celler från CNS. Dessutom har datavetenskap och AI potential att revolutionera tillämpningen av metabolomik vid kartläggning av ME/CFS genom att effektivt bearbeta stora och komplexa datamängder och avslöja intrikata metaboliska mönster.

⁴⁴ Guo, C. et al. (2023). Deficient butyrate-producing capacity in the gut microbiome is associated with bacterial network disturbances and fatigue symptoms in ME/CFS. *J Cell Host Microbe* 31(2), 288-304. DOI: [10.1016/j.chom.2023.01.004](https://doi.org/10.1016/j.chom.2023.01.004)

⁴⁵ Hoel, F. et al. (2021). A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. 2021;6(16):e149217. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.149217>

⁴⁶ Germain, A., Ruppert, D., Levine, S.M., and Hanson, M.R. (2018). Prospective biomarkers from plasma metabolomics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome implicate redox imbalance in disease symptomatology. *Metabolites* 8, 90.

Metabolism och ME/CFS

Det står klart att ME/CFS är en sjukdom som försämrar energiomsättningen, men det finns ingen enkel förklaring till hur sjukdomen påverkar energiproduktionen.

De normala reaktionerna hos individer som ägnar sig åt krävande uthållighetsidrotter inkluderar hämning av oxidativ fosforylering och höjning av glykolys, hämning av pyruvatdehydrogenas, sänkt anaerob tröskel, ökad laktatproduktion mm⁴⁷. Detta liknar de reaktioner vid ansträngning som ses vid ME/CFS, med skillnaden att de inte försvinner snabbt.

Muskelceller från friska personer som exponeras för serum från personer med ME/CFS uppvisar tecken på stress i energiomsättningen⁴⁸.

En stor metabolomikstudie resulterade i att man kunde notera skillnader mellan olika typer av patienter och urskilja tre metabola fenotyper.⁴¹ En grupp uppvisade mönster som ses hos uthållighetsidrottare och vid fasta, en annan grupp tycktes ha dyslipidemi dvs förhöjda halter av lipider i blodet, och en mindre grupp hade överlappande mönster med de andra två grupperna. Energiproduktionen hos individer med ME/CFS återspeglar alltså normala anpassningar till energistress, men reaktionerna försvinner inte, möjligen på grund av dysfunktioner i immunsystemet. Det finns också tecken på att upprepad överbelastning orsakar skador på myelinet hos patienter med ME/CFS.⁴⁹

Extracellular Vesicles

Extracellulära vesiklar (ECV) är små blåsor som finns i alla kroppsvätskor och bär signaler runt i kroppen. De innehåller en mängd olika molekyler, inklusive cytokiner och RNA, och har visat sig ha betydelse för koagulation, undertryckande av immunceller, att underlätta angiogenes (nybildning av kärl) och förmodligen många andra fenomen.

När reaktion på träning hos individer med ME/CFS jämfördes med friska personer visade sig antalet ECV vara högre hos individer med ME/CFS än hos kontrollerna.⁵⁰

Cytokininnehållet i ECV skilde sig dessutom åt mellan ME/CFS-patienter och kontroller. Förändringar i proteomet hos ECV:er, på grund av ansträngning, korrelerade med sjukdomssymtomens svårighetsgrad.⁵¹ Det finns mycket att lära av fortsatt forskning inom detta relativt nya område.

⁴⁷ Lien, K. et al (2019). Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep* 7, e14138. 10.14814/phy2.14138.

⁴⁸ Fluge, O, et al. (2016). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight* 1, e89376. 10.1172/jci.insight.89376.

⁴⁹ Jensen, M.A. et al. (2024). Catalytic Antibodies May Contribute to Demyelination in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Biochemistry* 63, 9-18. 10.1021/acs.biochem.3c00433.

⁵⁰ Almenar-Perez, E., Sarria, L., Nathanson, L., and Oltra, E. (2020). Assessing diagnostic value of microRNAs from peripheral blood mononuclear cells and extracellular vesicles in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Sci Rep* 10, 2064. 10.1038/s41598-020-58506-5.

⁵¹ Giloteaux, L. et al. (2024). Dysregulation of extracellular vesicle protein cargo in female myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome cases and sedentary controls in response to maximal exercise. *J Extracell Vesicles* 13, e12403. 10.1002/jev2.12403.

6. Fysiologi och 7. Patologier som är mindre utforskade

Fysiologin vid ME/CFS är komplex och omfattar alla kroppens system. Det finns förhoppning om att positronemissionstomografi (PET) av hela kroppen ska bidra till kunskap om cellulära svar på infektion, inflammation och energiproduktion. För detta ändamål utvecklar forskare en uppsättning olika markörer som binder till olika celltyper t.ex. immunceller som är involverade i inflammation eller gliaceller som stödjer nervprocesser i hjärnan.⁵²

Flera specifika processer har antagits spela en roll i patofysiologin vid ME/CFS: mastcellsaktivering syndrom (MCAS)^{53, 54}, cellens reaktion på fara (Cell Danger Response)⁵⁵, hypotesen om "the itaconate shunt"⁵⁶ och hypotesen om "the metabolic trap"⁵⁷, stort vävnadstrauma⁵⁸, ett ökat antal perineurala cystor i hjärnan⁵⁹, bindvävsskador och bindvävssjukdomar inklusive Ehlers-Danlos syndrom^{60, 61}, kraniocervikal instabilitet och andra spinala tillstånd⁶², abnormiteter i jonkanaler⁶³, reproduktiva hälsotillstånd, neuroendokrin dysfunktion, gastrointestinal dysfunktion och abnormiteter i metabolismen av kynurenin.⁶⁴

⁵² 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. 10.2967/jnumed.113.131045.

⁵³ Balinas, C. et al (2018). Investigation of mast cell toll-like receptor 3 in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis and Systemic Mastocytosis using the novel application of autoMACS magnetic separation and flow cytometry. *Asian Pac J Allergy Immunol* 36, 257-264. 10.12932/AP-200517-0086.

⁵⁴ Petracek, L.S. et al (2021). Adolescent and young adult ME/CFS after confirmed or probable COVID-19. *Front Med* 8, 668944. 10.3389/fmed.2021.668944.

⁵⁵ Naviaux, R.K. (2014). Metabolic features of the cell danger response. *Mitochondrion* 16, 7-17. 10.1016/j.mito.2013.08.006.

⁵⁶ ["Dr Rob Phair presents the Itaconate Shunt Hypothesis for ME/CFS". YouTube. July 12, 2022.](#)

⁵⁷ Kashi, A.A., Davis, R.W., and Phair, R.D. (2019). The IDO metabolic trap hypothesis for the etiology of ME/CFS. *Diagnostics (Basel)* 9, E82. 10.3390/diagnostics9030082.

⁵⁸ 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). *Front Med* 8, 628029. 10.3389/fmed.2021.628029.

⁵⁹ Hulens, M. et al (2021). High prevalence of perineural cysts in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Pain Med* 22, 883-890. 10.1093/pm/pnaa410.

⁶⁰ Eccles, J.A. et al (2021). Beyond bones: The relevance of variants of connective tissue (hypermobility) to fibromyalgia, ME/CFS and controversies surrounding diagnostic classification: an observational study. *Clin Med (Lond)* 21, 53-58. 10.1186/

⁶¹ Rowe, P.C. et al. (1999) Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of Pediatrics* 135, 494-499. 10.1016/S0022-3476(99)70173-3.

⁶² Bragée, B. et al (2020). Signs of intracranial hypertension, hypermobility, and craniocervical obstructions in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Front Neurol* 11, 828. 10.3389/fneur.2020.00828.

⁶³ Du Preez, S. et al (2021). Potential implications of mammalian transient receptor potential melastatin 7 in the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a review. *Int J Environ Res Public Health* 18, 10708. 10.3390/ijerph182010708.

⁶⁴ Groven, N. et al (2021). Kynurenine metabolites and ratios differ between chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology* 131, 105287. 10.1016/j.psyneuen.2021.105287.

Det har också föreslagits att den ouppfriskande sömnen och den kognitiva försämringen som ses vid ME/CFS kan bero på bristande glymfatisk cirkulation, med följden att hjärnan inte "spolas" ordentligt under sömnen.⁶⁵

Man söker också orsaken till att ME/CFS är vanligare hos kvinnor än hos män.

De ovannämnda processerna och hypoteserna som tagits fram för att förklara den störda fysiologin och ämnesomsättningen vid ME/CFS behöver valideras ytterligare.

The Cell Danger Response (CDR) och ME/CFS

Begreppet CDR introducerades av Robert Naviaux genom en sammanfattning av förloppet i den patogena responsen som utlöses av trauma eller infektion och den efterföljande läkningsprocessen som han kallar salutogenes.⁶⁶ Båda processerna är mycket energikrävande. CDR innebär att ATP frisätts av den skadade eller infekterade cellen för att skapa en pool av extracellulärt ATP (eATP). eATP signalerar att en skada eller sjukdomsprocess inträffat och utlöser salutogena responser. Dessa reaktioner är energikrävande och de sker samtidigt som ämnesomsättningen bromsas. Hypotesen är att undertryckandet av ämnesomsättningen orsakar symtomet trötthet. Trötthet är, tillsammans med inflammatoriska processer som genererar smärta, normala adaptiva svar för att underlätta salutogena processer.

The Itaconate Shunt och ME/CFS

Robert Phair centrala tes är att huvudorsaken till ME/CFS är cellernas oförmåga att producera ATP. Hypotesen om "the itaconate shunt" beskriver en "förbikoppling" som omvandlar celler från välfungerande energi-producenter till ineffektiva sådana.

Phair hävdar dessutom att ME/CFS, även om det är en multisystemsjukdom, är en sjukdom i autonoma celler (en "mosaiksjukdom"). Alla celler är inte sjuka. Sjukdomens symtom beror på vilka celler som är påverkade och sjukdomens svårighetsgrad avgörs av hur stor andel av cellerna som är sjuka. Vid forskning som inkluderar provtagning av celler måste hänsyn därför tas till att inte alla celler i ett prov är sjuka.

"The itaconate shunt" innebär en förflyttning av kol i TCA-cykeln till en länk som återför kol till pyruvat och acetyl-CoA utan att gå igenom TCA-cykeln. Hypotesen är att denna till synes meningslösa cykel har den adaptiva funktionen att minska resurstillgången för invaderande patologiska organismer.

Som svar på en infektion utsöndrar det medfödda immunsystemet Interferon Alfa, som sätter igång "the itaconate shunt" och normalt finns det också signaler som sedan kan stänga av "kortslutningen". Hypotesen är att fel i dessa mekanismer resulterar i kronisk aktivering av "the itaconate shunt". Det finns ett antal farmakologiska ansatser som kan prövas för att blockera interferon alfa-receptorerna.

⁶⁵ Nedergaard, M., and Goldman, S.A. (2020). Glymphatic failure as a final common pathway to dementia. *Science* 370, 50-56.

⁶⁶ Naviaux, R.K. (2023). Mitochondrial and metabolic features of salutogenesis and the healing cycle. *Mitochondrion* 70, 131-163. 10.1016/j.mito.2023.04.003.

Överlappande mekanismer mellan patienter i intensivvård och patienter med ME/CFS

Vid en genomgång av klinisk information rörande ett flertal allvarliga kroniska sjukdomar upptäcktes likheter i underliggande mekanismer på flera områden som också var relevanta för ME/CFS: ⁶⁷

- 1) i kärlsystemet – hypoperfusion och endoteliopati
- 2) i mag-tarmsystemet, skada på tarmens integritet
- 3) i de centrala endokrina systemen, begränsning av pulserande hypofysfrisättning
- 4) i det perifera endokrina systemet, låg nivå av sköldkörtelhormon.

Vid normalt tillfrisknande flyttas energin till viktiga organ för reparation, medan återhämtningsprocesserna vid kroniska sjukdomar inte initieras.

Icke uppfriskande/återställande sömn

Det finns ingen tydlig definition på uppfriskande sömn.⁶⁸ Eftersom sömnundersökning på en klinik inte motsvarar naturliga förhållanden, finns ett växande intresse för bärbara enheter som kan registrera sömnparametrar i hemmiljön. Ett intressant resultat är att personer med sömnlöshet oftast inte visar uppenbara olikheter i kvantitativa mått på sömn, men de har slående skillnader i kvalitativa utvärderingar av sin sömn.

Prioriterad forskning i ME/CFS-populationer kan vara att utforska delkomponenterna av återhämtande/uppfriskande sömn, såsom dagtrötthet, och undersöka sambandet mellan sömntillfredsställelse och livskvalitet och andra dimensioner av vård.

I webinariet refererades de ganska nya hypoteserna om hur slaggprodukter från hjärnans funktionella delar avlägsnas under sömnen.⁶⁹ Den uppfriskande kvaliteten i sömnen är sannolikt beroende av ett välfungerande glymfatiskt flöde.

Patologier som är mindre utforskade

Vid ME/CFS finns några mindre studerade avvikelser och exempel på samsjuklighet som kan ha en betydande inverkan på sjukdomens svårighetsgrad, den kliniska bilden och individens livskvalitet. Dessa inkluderar bindvävssjukdomar, spinala och mekaniska störningar, mastcellsaktivering, gastrointestinala tillstånd, neuroendokrin dysfunktion och problem med reproduktiv hälsa.

Bindvävssjukdomar (CTD)

Bindväv (Connective Tissue) är den vanligaste och mest mångsidiga typen av vävnad i kroppen.⁷⁰ Bindväven håller ihop, stödjer och skyddar organ och inkluderar vaskulärt endotel, lymfa, fascia, hjärnhinnor, ben, brosk, senor och ligament.

⁶⁷ Stanculescu, D., and Bergquist, J. (2022). Perspective: Drawing on Findings From Critical Illness to Explain Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Med (Lausanne)* 9, 818728. 10.3389/fmed.2022.818728.

⁶⁸ Buysse, D.J. (2014). Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep* 37, 9-17. 10.5665/sleep.3298.

⁶⁹ Xie, L. et al. (2013). Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 342, 373-377. 10.1126/science.1241224.

⁷⁰ Nezwek, T.A., and Varacallo, M. (2024). Physiology, Connective Tissue. In *StatPearls* (StatPearls Publishing).

Bindväven är dynamisk och består av kollagen (över 25 olika typer) och elastin mm, vilket innebär att bindvävsproblem kan påverka många delar av kroppen.

Bindvävssjukdomarna är heterogena: Det finns över 200 typer, och de kan vara ärftliga, som Ehlers-Danlos syndrom (EDS), eller förvärvade som autoimmuna bindvävssjukdomar.

Bindvävssjukdomar och skador, särskilt överrörlighet i lederna, är ett växande problem vid ME/CFS. Det finns ingen etablerad behandling och ytterligare forskning är angelägen. Nyckelfrågor inkluderar: Vilka mekanismer bidrar till bindvävssjukdom? Utvecklar undergrupper av individer med ME/CFS bindvävssjukdom?

Vid en översikt av litteraturen om bindvävssjukdom vid ME/CFS och annan vanligt förekommande samsjuklighet framkom att 12–19% av personer med ME/CFS kan ha hypermobilt Ehlers-Danlos syndrom (hEDS) och 50–81% kan vara överrörliga.⁷¹ Detta är betydligt högre än den allmänna prevalensen i befolkningen.

Det finns höga nivåer av komorbiditet mellan ME/CFS och POTS, fibromyalgi, mastcellsaktiveringssyndrom (MCAS) och dysautonomi – som alla har förhöjda frekvenser av hEDS och hypermobilitet. Symtom på bindvävssjukdom överlappar med alla dessa sjukdomar och inkluderar muskelsmärta, trötthet, mag-tarmproblem, huvudvärk, neurologiska och gynekologiska symtom mm.⁷²

Spinala och mekaniska tillstånd

Ryggraden är en serie leder, som stöds av ligament och bindväv som stabiliserar och löper genom hela ryggraden. Skador på dessa ligament och annan vävnad kan orsaka ryggrads- och andra mekaniska störningar. Ryggradstillstånd som ses vid ME/CFS, hEDS och POTS inkluderar: kraniocervikal instabilitet (CCI), atlantoaxial instabilitet (AAI), chiari missbildning, Eagles syndrom, olika nerv- och vaskulära kompressionssyndrom, spinal stenos, degenerativ disksjukdom, såväl som läckage av cerebrospinalvätska (CSF) och idiopatisk intrakraniell hypertension samt hypotoni.

CCI och AAI, medför instabilitet i den övre halsryggraden och påverkar den kraniocervikala korsningen (CCJ) - ett litet, mycket kärltätt och tätt innerverat område som fungerar som en "motorväg" till hjärnan. CCI kan komprimera hjärnstammen och begränsa flödet av blod och ryggmärgsvätska in och ut ur hjärnan, vilket medför en rad symtom som överlappar med symtom vid ME/CFS.⁷³

Mastcellsaktivering

Mast Cell Activation Syndrome, MCAS, är en grupp heterogena symtom som i hög grad överlappar med ME/CFS-symtomatologi, inklusive trötthet, smärta, allergier mot

⁷¹ Eccles, J.A. et al. (2021). Beyond bones: The relevance of variants of connective tissue (hypermobility) to fibromyalgia, ME/CFS and controversies surrounding diagnostic classification: an observational study. *Clinical Medicine* 21, 53–58. 10.7861/clinmed.2020-0743.

⁷² Sandvik, M.K. et al (2023). Endothelial dysfunction in ME/CFS patients. *PLoS One* 18, e0280942. 10.1371/journal.pone.0280942

⁷³ Russek, L.N. et al. (2023). Presentation and physical therapy management of upper cervical instability in patients with symptomatic generalized joint hypermobility: International expert consensus recommendations. *Frontiers in Medicine* 9.

mat och miljöfaktorer samt gastrointestinala, dermatologiska, neurokognitiva och kardiovaskulära problem.⁷⁴

Mastceller finns i hela kroppen och tenderar att samlas på platser som gränsar till den yttre miljön och nerver och blodkärl. Mastceller degranulerar och kan frisätta hundratals mastcellsmediatorer (kemikalier som utför en mängd olika funktioner), och kan påverka många organsystem. Ett observandum är att vissa mastcellsmediatorer, såsom tryptas och histamin, direkt kan skada kollagen.⁷⁵

Gastrointestinala (GI) tillstånd

Gastrointestinal dysfunktion, mag-tarm-problem, är vanligt vid ME/CFS samt vid överlappande kroniska sjukdomar som POTS, MCAS, fibromyalgi och EDS.⁷⁶

Personer med ME/CFS rapporterar ofta gastrointestinala symtom, såsom förstoppning och diarré, och 38–98% har irriterad tarm. Forskning inom ME/CFS har funnit GI-patologier inklusive försämring av GI-barriären, minskad mikrobiell mångfald och dysbios.

Mag-tarmkanalen samverkar med nervsystemet, immunsystemet och det endokrina systemet. Mikrober i tarmen utsöndrar ämnen som kan påverka nervsystemet, endokrina- och immunfunktioner samt orsaka inflammation.

Permeabilitet i tarmbarriären (läckande tarm) kan bidra till systemisk inflammation och ihållande immundysfunktion.⁷⁷

Neuroendokrin dysfunktion

Cirka 75% av individer med ME/CFS är biologiskt kvinnor. Kvinnor före menopausen har en förhöjd risk för både ME/CFS och långtidscovid, vilket tyder på att könshormoner spelar en viktig roll vid sjukdomsdebut och patofysiologi.⁷⁸

Minskade nivåer av könshormoner kan bidra till ME/CFS-symtom genom flera kända patogener som t.ex. försämrad sömn, förlust av neuroprotektiva effekter av progesteron och östradiol, möjlig ökad smärtupplevelse på grund av förlust av anti-nociceptiva effekter av östradiol och progesteron, ökade pro-inflammatoriska cytokiner samt minskning av östrogen- och progesteron-underlättade läknings- och reparationsmekanismer.⁷⁹

⁷⁴ Jennings, S.V et al. (2021). Symptoms of mast cell activation: The patient perspective. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 127, 407–409. 10.1016/j.anai.2021.07.004.

⁷⁵ Monaco, A. et al. (2022). Association of mast-cell-related conditions with hypermobile syndromes: a review of the literature. *Immunologic Research* 70, 419–431. 10.1007/s12026-022-09280-1.

⁷⁶ Steinsvik, E.K. et al (2023). Gastric dysmotility and gastrointestinal symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Scand J Gastroenterol* 58, 718–725. 10.1080/00365521.2023.2173533.

⁷⁷ Kinashi, Y., and Hase, K. (2021). Partners in Leaky Gut Syndrome: Intestinal Dysbiosis and Autoimmunity. *Front Immunol* 12, 673708. 10.3389/fimmu.2021.673708.

⁷⁸ Pollack, B. et al. (2023). Female reproductive health impacts of Long COVID and associated illnesses including ME/CFS, POTS, and connective tissue disorders: a literature review. *Front Rehabil Sci* 4, 1122673. 10.3389/fresc.2023.1122673

⁷⁹ Campbell, L. et al. (2010). Estrogen promotes cutaneous wound healing via estrogen receptor beta independent of its antiinflammatory activities. *J Exp Med* 207, 1825–1833. 10.1084/jem.20100500

I ME/CFS verkar det generellt finnas en nedreglering av steroidhormonnivåer och en ökad central dysreglering av hypotalamus och hypofys.

Ett hormon som har många fysiologiska roller är kortisol, bland annat för att öka energiutnyttjandet och dämpa inflammatoriska och autonoma reaktioner. Variationer i kortisolnivåerna vid ME/CFS är viktigt att fortsätta studera.

Det finns stora kunskapsluckor när det gäller hormoner vid ME/CFS. Hormonstudier i ME/CFS-sammanhang har ofta varit sekundära, som en del av proteomikforskning, och är ännu inte ett primärt fokus. Forskningen har till stor del varit tvärsnittsundersökningar och mätt ett hormon i taget, snarare än att studera hormonella svängningar longitudinellt och hur ett nätverk av hormoner kan samverka.

Reproduktiv hälsa

Det finns ett akut behov av forskning om hur reproduktiv hälsa och menstruationscykeln kan vara inblandade i ME/CFS-patofysiologi och symtomatologi. Kvinnor med ME/CFS rapporterar ökad förekomst av polycystiskt ovariesyndrom, myom, bäckensmärta, gynekologisk kirurgi, hysterektomi, endometriosis och tidigt klimakterium jämfört med kontroller.

Graviditet rapporteras som en utlösande faktor för både ME/CFS och POTS, och står för 3–10% av fallen men kan också förbättra, vidmakthålla eller förvärra symtomen.⁷⁶ I enkätstudier har kvinnor med ME/CFS rapporterat 20–36% endometriosis, vilket är 2–3,5 gånger vanligare än bland kvinnor i allmänhet.⁸⁰

8. Genetik/genetisk sårbarhet

ME/CFS är inte en sjukdom kopplad till en enskild gen, men individer kan vara predisponerade för sjukdomen på grund av genetiska eller epigenetiska faktorer. Prevalensen av ME/CFS hos biologiska släktingar är högre än i samhället i stort, även om personerna inte bor tillsammans⁸¹, vilket tyder på att genetiska faktorer bidrar till risken för ME/CFS. Sjukdomen följer dock inte ett förutsägbart Mendelskt mönster, vilket innebär att det i de flesta fall inte finns *en* genetisk variant som ökar risken för ME/CFS, utan snarare flera varianter som påverkar mer än en gen.

Risken för att drabbas av ME/CFS kan också öka genom tidigare exponering för infektioner, fysiskt trauma eller andra miljöfaktorer.

Om de gener som medför sårbarhet kan identifieras öppnar det för målinriktad behandling. Att identifiera sådana faktorer kräver studier av stora populationer och av väldefinierade kohorter. Dessvärre har inte tillräckligt robusta studier gjorts inom ME/CFS-fältet.

⁸⁰ Bateman, L. et al (2014). Chronic fatigue syndrome and co-morbid and consequent conditions: evidence from a multi-site clinical epidemiology study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 3(1), 1–15. <https://doi.org/10.1080/21641846.2014>.

⁸¹ Underhill, R., & O'gorman, R. (2006). Prevalence of chronic fatigue syndrome and chronic fatigue within families of CFS patients. *J. Chronic Fatigue Syndrome*, 13(1), 3-13. DOI:10.1300/J092v13n01_02

Epigenetik

Epigenetik är de ärftliga eller förvärvade modifieringar som påverkar genuttrycket men inte genstrukturen.

Infektion med herpesvirus har rapporterats påverka uttrycket av mikroRNA. Ett flertal mikroRNA har nyligen visat sig uttryckas på olika sätt hos olika ME/CFS-patienter och är annorlunda än uttrycken hos fibromyalgi-patienter och friska kontroller.⁸²

MikroRNA skulle därför kunna användas för att stratifiera individer med ME/CFS i olika undergrupper med specifika symtom (t.ex. dysautonomi, hjärndimma och kognitiva dysfunktioner) som förvärras av belastningsutlöst försämring (PEM).

Det verkar finnas en förändring i det inflammatoriska svaret från kortvarig till kronisk ME/CFS, vilket återspeglas i DNA-metyleringsförändringar och dessa förändringar kan överföras från en drabbad förälder till en avkomma.

⁸² Nepotchatykh, E. et al (2023). Circulating microRNA expression signatures accurately discriminate myalgic encephalomyelitis from fibromyalgia and comorbid conditions. *Sci. Rep.* 13, 1896. doi: 10.1038/s41598-023-28955-9

Övergripande forskningsprioriteringar för ME/CFS

Förslagen till prioriterad forskning i rapporten kretsar kring samarbete, innovation, individcentrerad vård och strävan efter precisionsmedicin inom området. Dessa teman genomsyrar hela dokumentet och formar tillvägagångssättet för forskning, kliniska prövningar och behandlingsstrategier inom ME/CFS-fältet.

Samarbete

Ett centralt tema i rapporten är vikten av samarbete mellan forskare, kliniskt verksamma samt personer med ME/CFS och intressegrupper, för att främja ME/CFS-forskningen. Dokumentet betonar behovet av multidisciplinära och tvärvetenskapliga tillvägagångssätt, internationellt samarbete, datadelning när så är möjligt och involvering av personer med ME/CFS i kliniska prövningar. Syftet är att öka förståelsen för sjukdomens komplexa natur och utveckla effektiva interventioner.

De personliga erfarenheterna hos människor som drabbats av sjukdomen och de läkare som träffat dessa patienter är av stort värde. Rapporter relaterade till uppkomsten och tidsförloppet av ME/CFS, olika behandlingar och deras effektivitet, sjukdomens utveckling och eventuellt tillfrisknande eller bestående återhämtning är extremt användbara för att visa på hittills utforskade behandlingsmöjligheter.

Innovation

Rapporten belyser den roll som innovation spelar för att utforska nya diagnostiska markörer, behandlingar och forskningsmetoder för ME/CFS.

Innovativa tillvägagångssätt är avgörande för att klargöra de underliggande mekanismerna bakom ME/CFS och identifiera individuella behandlingsalternativ. Utformning av nya integrativa hypoteser bör uppmuntras, d.v.s. att "koppla ihop punkterna" i det nät av relationer mellan olika organ och system som ligger bakom konstellationen av kardinalsymtom på ME/CFS.

Brådskande

Även om vissa typer av studier kräver längre tidsramar, bör det vara en prioritet att få fram och rapportera användbara forskningsresultat så snart som möjligt. Tid är liv, särskilt när det gäller livsbegränsande sjukdomar, som för många patienter innebär att årtionden gått förlorade.

Biobanker

Begränsad tillgång till lämpliga prover/samples för att studera ME/CFS innebär ett hinder för forskningsstudier. Biobanker tillgängliga för forskare som inte själva kan genomföra provtagning skulle kunna öka antalet forskningsprojekt.

Det noterades särskilt att de flesta studier hittills har gjorts på lätt tillgängliga kroppsvätskor som blod, saliv eller urin. För att genomföra många av de föreslagna forskningsprioriteringarna krävs emellertid andra typer av biologiska prover t.ex. vävnader framtagna genom neurokirurgi, muskel- och nervbiopsier, biopsier från gastrointestinala och reproduktiva organ samt cerebrospinalvätskor.

Dessutom är det särskilt svårt att ta prover från personer som är svårt sjuka, då det krävs hembesök. Att samla sådana prover i en bio-bank skulle kunna inkludera även den svårast sjuka patientgruppen i forskningsunderlaget.

Individcentrerad vård

Involvering av personer som drabbats av ME/CFS är ett återkommande tema genom hela rapporten, och vikten av att engagera dessa individer i forskning, kliniska prövningar och beslut om behandling betonas.

Ett individcentrerat förhållningssätt till vård skapas genom att patienternas perspektiv, behov och erfarenheter prioriteras. Detta främjar egenmakt och inkludering och kan ge bättre utfall för dem som lever med ME/CFS.

Precisionsmedicin

Strävan efter precisionsmedicin är ett annat centralt tema i rapporten och belyser vikten av att skraddarsy interventioner för de enskilda patienterna utifrån sjukdomens biologiska mångfald och kliniska heterogenitet. Man förespråkar ett målinriktat och individualiserat tillvägagångssätt för att hantera ME/CFS. Standardiserade sjukdomsmått i kombination med biomarkörer för att identifiera subgrupper av individer kommer att vara viktiga för att förbättra de kliniska resultaten.

Kliniska prövningar

Det finns ett akut behov av effektiv behandling för ME/CFS. Specialistläkare som har behandlat patienter med ME/CFS i årtionden ger vård baserad på klinisk erfarenhet snarare än robusta vetenskapliga bevis specifika för sjukdomen.

I takt med att dessa läkare åldras och lämnar yrket kommer mycket expertis att gå förlorad och lite vägledning kommer att finnas tillgänglig för dem som ska ta över ansvaret för den stora populationen av människor med ME/CFS. En av de främsta forskningsprioriteringarna bör därför vara att snabbare hitta validerade effektiva behandlingar.

Kliniska prövningar kan också bidra till kunskap om grundläggande patofysiologiska mekanismer bakom ME/CFS. Genom att jämföra försökspersoner före och efter en intervention, och undersöka vad som kännetecknar dem som svarar på behandlingen jämfört med dem som inte gör det, kan värdefulla insikter erhållas om sjukdomen. Dessutom, genom att jämföra samma individer över tid när deras tillstånd förändras (eller inte gör det), kan insikter nås som inte skulle vara möjliga när en patient-kohort jämförs med en kontrollgrupp.

Framgångsrika kliniska prövningar är beroende av en god studiedesign och viktiga steg är dels att skapa ett urval av korrekt diagnostiserade försökspersoner och dels att ha metoder för att på ett tillförlitligt sätt mäta resultat. Förutom den låga diagnosfrekvensen har två viktiga hinder för behandlingsframsteg vid ME/CFS, historiskt sett, varit brist på objektiva markörer och otillräcklig vetenskaplig förståelse av vilken underliggande patofysiologi som driver symtomen, funktionsnedsättningen och symtomökningen efter ansträngning.

Det betonas att det nu finns standardiserade och validerade tekniker för att samla in individrapporterad data. Rapporten sammanfattar betydande vetenskapliga framsteg sedan 2015 och presenterar rekommendationer för att övervinna de återstående hinder som finns, så att mer effektiva behandlingar kan utvecklas.

Följande gemensamma prioriteringar för kliniska prövningar utkristalliserades under projektets gång:

1) Att snabbt identifiera kända läkemedel som kan ny-användas för att behandla aspekter av ME/CFS-patofysiologi.
(Det bör noteras att många ME/CFS-patienter uttrycker acceptans för läkemedelsprövningar med högre risk, på grund av det akuta behovet av behandling.)

2) Större kliniska prövningar av högre kvalitet.

3) Etablera nätverk för kliniska prövningar eller utöka befintliga nätverk för att underlätta ett effektivare genomförande av behandlingsstudier.

4) Det finns lovande objektiva markörer som kan användas redan nu, eller vidareutvecklas, för att komplettera individuella resultatrapporter.

5) Forskare uppmanas att ta vara på erfarenheter från "personer med levd erfarenhet" - dvs patienter - och från erfarna kliniker inom området.

Forskare som planerar kliniska prövningar bör vara bekanta med att U.S. ME/CFS Clinician Coalition publicerade konsensusrekommendationer om diagnos och behandling 2021.⁸³

Sammantaget ger rapportens övergripande teman om *samarbete, innovation, individcentrerad vård och precisionsmedicin* uttryck för ett kollektivt engagemang för att främja ME/CFS-forskning, förbättra diagnostiska strategier och öka livskvaliteten för individer som påverkas av detta allvarliga och utmanande tillstånd.

Genom att ta till sig dessa teman och arbeta tillsammans mot ett gemensamt mål kan ME/CFS-forskarsamhället göra betydande framsteg för att klarlägga komplexiteten i ME/CFS och i slutändan förbättra utfallet för individer med sjukdomen över hela världen.

⁸³ Bateman, L., Basted, A.C., Bonilla, H.F., Cheda, B.V., Chu, L., Curtin, J.M., Dempsey, T.T., Dimmock, M.E., Dowell, T. G., Felsenstein, D., et al. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 96, 2861-2878. 10.1016/j.mayocp.2021.07.004.