

Inflammation, långvarig trötthet och värk – uppdatering av kunskapsläget

Förekomsten av ansträngningsutlöst försämring och inflammation särskiljer trötthetstillstånden myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom, fibromyalgi och utmattningssyndrom.

INLEDNING

Långdragen trötthet är en mycket vanlig orsak till att patienter söker primärvården. Differentialdiagnostisk utredning kan identifiera behandlingsbara orsaker såsom infektioner, tumörer, systemsjukdomar (till exempel diabetes, hormonell rubbning) samt strukturella skador i hjärnan (till exempel stroke, trauma, MS). Hos upp emot tio procent av patienterna i primärvården utfaller somatiska undersökningar normalt [1]. Patienter med psykiska sjukdomar och långvarig värk handikappas också av trötthet. Aktuell forskning har visat hur inflammation påverkar strukturer i hjärnan som gör att vi känner trötthet och brist på fysisk och psykisk ork [2].

Ett problem med både forskning och klinisk bedömning kring trötthet som symtom är att begrepp som trötthet och fatigue saknar specificitet och operationella definitioner. Begreppet trötthet kan omfatta allt från nedsatt fysisk funktionsförmåga (till exempel vid hjärtsvikt eller anemi) till patologisk sömnhet och specifika sömnstörningar. Trötthet är därför ett vanligt symtom vid många sinsemellan mycket olika sjukdomar. Det är viktigt att både forskningsmässigt och kliniskt söka specificera trötthetssymtom, till exempel att skilja mellan sömnhet och trötthet, trötthet och uttrötthet och mental respektive fysisk uttrötthet [2]. Andra faktorer att ta hänsyn till är variation över tid, utlösande eller lindrande faktorer samt samvariation med andra symtom.

SYFTE

Vi vill i denna artikel uppdatera kunskapsläget om vilken betydelse inflammationsaktivering kan ha för att förstå och differentiera mellan de olika trötthetstillstånden ME/CSF (myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom), fibromyalgi (generaliserat smärtsyndrom) och stressrelaterat utmattningssyndrom.

Inflammation

Inflammation och trötthet. Akut inflammation inducerar psykologiska och beteendemässiga symtom som ett led i kroppens försvar mot identifierade hot (mikrober, kemikalier, kroppsskada, somatiska sjukdomar). Dominerande symtom är trötthet, feber, ökat sömnbehov, nedsatt koncentrationsförmåga, nedstämdhet samt minskad lust till sociala interaktioner. Symtomen induceras av ökad aktivitet av proinflammatoriska cytokiner, framför allt IL-1 β , IL-6 samt TNF- α som produceras av aktiverade immunceller

Lars-Gunnar Gunnarsson,

docent, institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet; tidigare överläkare, neurokliniken, Universitetssjukhuset Örebro

● lars-gunnar.gunnarsson@oru.se

Per Julin,

med dr, anknuten forskare, institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska institutet; överläkare, Neurologiska rehabiliteringskliniken, Stora Sköndal

Torbjörn Norén,

docent, institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet; tidigare överläkare, infektionskliniken, Universitetssjukhuset Örebro

[3]. Responser är adaptiva, men om hotbilden är kraftig och långvarig kan den immunologiska aktivering dröja kvar och bli dysfunktionell med kvarstående symtom [4]. Sjukdomsbilden domineras då av trötthet och nedstämdhet [5]. Trötthetsskapande inflammation förekommer vid många olika somatiska sjukdomstillstånd såsom tumörsjukdomar [6], autoimmuna sjukdomar [7] och efter traumatisk hjärnskada [8].

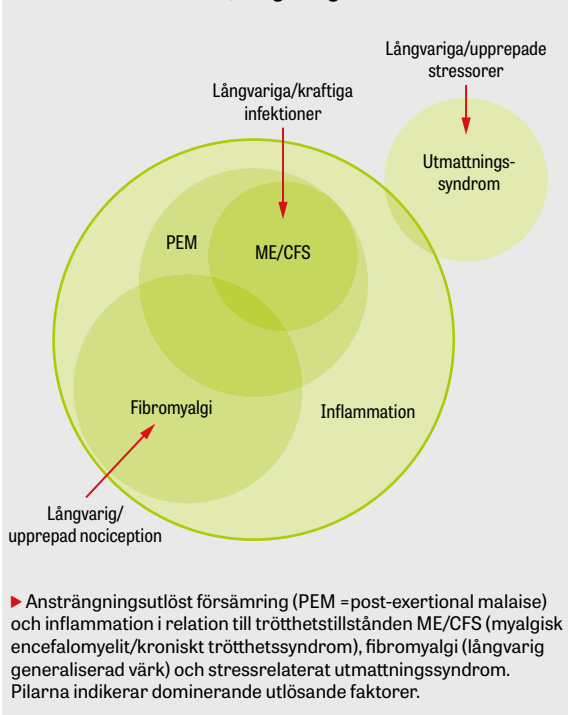
Inflammation och smärta/värk. Fibromyalgi definieras som ett långvarigt generaliserat smärttillstånd i hela kroppen [9]. I en systematisk litteraturoversikt omfattande 294 referenser redovisades aktuellt kunskapsläge [10]. En viktig mekanism vid långvarig smärta är central sensitisering som vidmakthålls av neurogen inflammation (både i periferin och i hjärnan) med förhöjda nivåer av proinflammatoriska cytokiner. Beroende på vilka inflammatoriska markörer som studerats har resultaten varierat mellan olika studier. Därför användes en panel av 92 inflammationsrelaterade proteiner i en explorativ studie där 17 kvinnor med fibromyalgi jämfördes med friska matchade kontroller, och tydliga skillnader påvisades [11]. En annan studie visade att graden av neurogen inflammation minskat ett år efter att patienter med fibromyalgi genomgått ett multimodalt smärtehabiliteringsprogram [12]. En svensk forskargrupp visualiserade aktiverade gliaceller i hjärnan som markör för neurogen inflammation vid fibromyalgi [13], och en japansk studie påvisade ökad mikrogliaktivering i hjärnan hos patienter med ME/CFS [14].

Inflammation och muskelarbete. Idrottsmän kan drabbas av trötthetstillstånd (så kallat överträningssyndrom), och proinflammatoriska cytokiner kan bidra

HUVUDBUDSKAP

- Långvarig trötthet och värk (ME/CFS och fibromyalgi) drabbar ett par procent av den vuxna befolkningen.
- Trots aktuell SBU-rapport är kunskapsläget bland läkare mycket bristfälligt.
- Graden av inflammation förklarar tröttheten vid båda tillstånden.
- PEM (post-exertional malaise) är typiskt för båda tillstånden.
- Fördjupad kunskap om PEM redovisas.
- Kunskapsläget uppdateras med fokus på inflammation.
- Inflammation och PEM särskiljer ME/CFS och fibromyalgi från utmattningssyndrom.

FIGUR 1. Inflammation, långvarig trötthet och värk



till tröttheten. En studie har visat att hårt arbetande muskler bildar IL-6, som signalerar till hjärnans stress-system (sympatikus och HPA-axel) att energi behöver mobiliseras. Samtidigt aktiveras också mikroglia och cytokiner i hjärnan [15].

Inflammation och ansträngningsutlöst försämring. PEM (post-exertional malaise; ansträngningsutlöst försämring) definieras enligt National Institutes of Health/Centers for Disease Control and Prevention (NIH/CDC) som en abnorm respons på minimal fysisk eller kognitiv ansträngning som karakteriseras av uppblussande sjukdomssymtom (framför allt förlamande trötthet), brist på uthållighet och lång återhämningsperiod (>24 tim) [16]. Tröttheten kan vara generell eller muskulär/fysisk [17]. I en systematisk litteraturoversikt beskrevs hur immunologisk respons på ansträngning var förändrad hos patienter med ME/CFS [18]. Några välgjorda studier har jämfört metabol funktion hos patienter med PEM och kontroller [19, 20]. Sammanfattningsvis visade dessa studier minskad cellulär förmåga till energiproduktion.

Fenomenet PEM (ansträngningsutlöst försämring) baseras på anamnesen. PEM är inte exklusivt för ME/CFS utan är vanligt också vid fibromyalgi [22]. Patienter med MS (multipel skleros) försämrades också påtagligt av fysisk ansträngning. I en pilotstudie fick sju patienter med MS, tio patienter med ME/CSF samt friska kontroller under två dagar genomföra ett standardiserat arbetsprov på cykel [24]. Ansträngningsgrad, syreupptag med mera mättes, och båda patientgrupperna uppvisade liknande typ och grad av ansträngningsutlöst försämring. Ytterligare studier med fler deltagare behövs, men metoden visade hur försämring kunde kvantifieras med objektiva data.

I en studie besvarade 700 patienter med ME/CFS olika frågeformulär, och faktoranalys visade att reaktionen på ansträngning består av två huvudkomponenter: generell trötthet respektive muskeltrötthet. De 5 procent som inte hade specifika muskelbesvär var betydligt mindre påverkade av sjukdomen [25]. Nämnade studie, som visade att muskelarbete kan inducera inflammatorisk aktivitet både i muskel och hjärna, ger ledtrådar till en av mekanismerna bakom PEM [15].

Inflammation och ME/CFS. PEM (ansträngningsutlöst försämring) är nödvändig för att tillståndet ska uppfylla kriterierna för ME/CFS [26]. Trötthetstillståndet debuterar oftast efter en akut infektion [26], vilket också bekräftades i en aktuell och omfattande kunskapsammansättning [27]. Som utlösande agens har ett stort antal olika virus föreslagits [27]. Mängden av föreslagna agens visar på en multifaktoriell immunaktivering som sedan övergår i ett kroniskt inflammatoriskt tillstånd [28]. Samma symtombild skulle också kunna initieras av bakteriella infektioner trots att bakterierna har försvunnit [29]. En tysk studie har rapporterat förhöjd nivå av autoantikroppar riktade mot beta-adrenerga och muskarina receptorer hos patienter med ME/CFS [30]. En hypotes som

»En hypotes som framförts är att infektioner hos sårbara personer kan initiera specifika autoimmuna reaktioner mot organeller som är involverade i den aeroba energiproduktionen vilket orsakar ME/CFS ...«

framförts är att infektioner hos sårbara personer kan initiera specifika autoimmuna reaktioner mot organeller som är involverade i den aeroba energiproduktionen vilket orsakar ME/CFS [31].

Många herpesvirus med neurotrofa och genominkorporerande egenskaper har, tillsammans med nedsatt funktion av NK-celler och defekt bildning av minnesceller hos värden, fått förklara immunförsvarets oförmåga att göra sig av med virus [32]. En aktuell svensk studie visade dock inga tecken på ökad förekomst av herpesvirusinfektioner hos ME/CFS-patienter jämfört med kontroller, även om vissa skillnader i immunitet kunde detekteras [33]. Välgjorda studier under de sista 20 åren har påvisat en mycket brokig bild av specifika immunologiska störningar hos individen i samspelet infektion/inflammation. En förklaring till detta kan vara att sammanställningarna baserats på en mycket heterogen grupp av patienter (med eller utan PEM), där endast en del patienter uppfyllde de aktuella kriterierna för ME/CFS [26]. I två studier inkluderades bara patienter som uppfyllde Kanadakrite-

rierna för ME/CFS [34,35]. Den första studien omfattade 53 patienter och visade statistiskt signifikant samband mellan grad av inflammation (β -NGF) och trötthet. I den andra studien jämfördes 15 patienter med friska kontroller med magnetisk resonansspektroskopi, som visade statistiskt signifikant förhöjd inflammatorisk aktivitet (cytokiner) i hela hjärnan. Inflammationen var kraftigast i gördelvindlingen (gyrus cinguli anterior), en struktur av stor betydelse för både trötthet och neurogen smärta [2].

Inflammation och utmattningssyndrom. Runt millennieskiftet observerades både utomlands och i Sverige att många personer som arbetade i vård och skola drabbats av trötthetstillstånd. I Sverige formulerades 2003 kriterier för diagnosen stressrelaterat utmattningssyndrom [36] (se Fakta 1). Tidigare studier indikerade att långvarig stress också orsakade immunologiska förändringar, medan andra studier inte visat påverkan av cytokiner [37, 38]. Dominerande symtom är påtaglig brist på psykisk energi och ett brett spektrum av psykiska och somatiska symtom. Ansträngningsutlöst försämring med fysiska symtom hör inte till bilden av utmattningssyndrom.

Inflammation vid olika trötthetstillstånd. Aktuell kunskap visar att ökning av proinflammatoriska cytokiner i hjärnan är gemensamt för både ME/CSF och fibromyalgi. Från ett stort antal studier finns evidens för ett tydligt samband mellan nivå av proinflammatoriska cytokiner (grad av inflammation) och grad av »sickness behaviour« (allmänna sjukdomssymtom) med trötthet som dominerande symtom [3, 39]. I en svensk placebokontrollerad studie behandlades 100 kvinnor med långvarig trötthet och värk under sex månader med stafylokocktoxin, vilket medförde en statistiskt signifikant minskning av framför allt trötthet/fatigue [40]. En möjlig förklaring till detta skulle kunna vara att toxinet inducerade en sekundär nedreglering av den kroniska inflammation som orsakade trötthet och värk.

SBU-rapport om ME/CFS. På uppdrag av Socialstyrelsen granskade SBU kunskapsläget kring ME/CSF och publicerade i december 2018 rapporten »Myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom« [41]. I rapporten skrevs att »vid myalgisk encefalomyelit (ME) och kroniskt trötthetssyndrom (CFS) förekommer såväl autonoma som kognitiva och immunologiska symtom. Symtomen förvärras av fysisk eller mental ansträngning och försämring ska kvarstå mer än 24 timmar efteråt (post-exertional malaise, PEM)«.

Det saknas diagnostiska test eller biomarkörer för att fastställa diagnosen ME/CFS på individnivå. I stället används kliniska kriterier för att ställa diagnos, när andra kroppsliga eller psykiska orsaker till symtomen har uteslutits. Ett tjugotal definitioner eller kriterier finns beskrivna i litteraturen [42]. Mest använda är Fukudakriterierna från 1994 [43], men många patienter med utmattningssyndrom, fibromyalgi eller depression skulle också kunna diagnostiseras med ME/CFS om dessa kriterier används. Vid ett konsensusmöte i Vancouver 2003 formulerades mer specifika diagnostiska kriterier för ME/CFS, de så kallade Kanada-kriterierna [26,44]. Till skillnad från tidigare kriterier

FAKTA 1. Beskrivning av kriterier för ME/CFS, fibromyalgi och utmattningssyndrom [41]

ME/CFS (PREVALENS 0,1 PROCENT) [42, 45]

Diagnostiska kriterier [26]:

- Oförklarlig och ihållande svår fysisk och mental utmattning som leder till avsevärd minskning av aktivitetsnivån.
- Ansträngningsutlöst försämring (PEM) som »vanligen« pågår mer än 24 timmar.
- Sömnstörningar eller sömn som inte leder till återhämtning.
- Avsevärd smärta i leder, muskler eller huvudvärk av ny typ eller svårighetsgrad.
- Minst två kognitiva eller neurologiska symtom, till exempel nedsatt koncentration eller minne, förvirring, känslighet för ljud och ljus, muskelsvaghet.
- Minst ett symtom från två av nedanstående kategorier:
 - Autonomt (till exempel ortostatisk intolerans, illamående, IBS)
 - Neuroendokrint (till exempel temperaturkänslighet, viktförändring, stresskänslighet)
 - Immunologiskt (ömma lymfknutor, sårig hals, överkänslighet för mat, kemikalier etc.)
- Symtomen måste ha pågått under minst 6 månader i följd.

FIBROMYALGI (PREVALENS 2 PROCENT) [46]

Diagnostiska kriterier [9]:

- Widespread pain index (WPI) ≥ 7 poäng och Symptom severity scale (SSS) ≥ 5 poäng, eller WPI 4–6 och SSS ≥ 9 .
- Förekomst av generell smärta, definierad som smärta i minst 4 av 5 regioner.
- Symtom har varit närvarande på en liknande nivå i minst 3 månader.
- En diagnos av fibromyalgi är giltig oavsett andra diagnoser. En diagnos av fibromyalgi utesluter inte förekomsten av andra sjukdomar

UTMATTNINGSSYNDROM (PREVALENS 13 PROCENT) [47]

Diagnostiska kriterier [36]:

- Fysiska och psykiska symtom på utmattning under minst 2 veckor. Symtomen har utvecklats till följd av en eller flera identifierbara stressfaktorer vilka har förelegat under minst 6 månader.
- Påtaglig brist på psykisk energi, vilket visar sig i minskad företagsamhet, minskad uthållighet eller förlängd återhämtningstid i samband med psykisk belastning.
- Minst fyra av följande symtom har förelegat i stort sett varje dag under samma tvåveckorsperiod:
 - Koncentrationssvårigheter eller minnesstörning.
 - Påtagligt nedsatt förmåga att hantera krav eller att göra saker under tidspress.
 - Känslomässig labilitet eller irritabilitet.
 - Sömnstörning.
 - Påtaglig kroppslig svaghet eller uttrötthet.
 - Fysiska symtom såsom värk, bröstsmärtor, hjärtklappning, magtarmsbesvär, yrsel eller ljudkänslighet.
- Symtomen orsakar ett kliniskt signifikant lidande eller försämrad funktion i arbete, socialt eller i andra viktiga avseenden.
- Beror ej på direkta fysiologiska effekter av någon substans eller någon somatisk sjukdom/skada (till exempel infektionssjukdom).

är ansträngningsutlöst försämring (PEM) ett obligatoriskt symptom i Kanadakriterierna. Studier från England och Australien har visat att ungefär hälften av patienter som i primärvården fått diagnosen ME/CFS uppfyllde Fukudakriterierna, men betydligt färre uppfyllde Kanadakriteriernas krav för diagnos [41].

Diagnostik av olika trötthetstillstånd i relation till inflammation. I Fakta 1 redovisas aktuella diagnostiska kriterier för de aktuella tre trötthetstillstånden [41]. Tidigare använda kriterier för ME/CFS inkluderade att tillståndet skulle ha föregåtts av en kraftig infektion. I aktuella kriterier krävs »avsevärd smärta i leder, muskler eller huvudvärk av ny typ eller svårighetsgrad«, medan föregående infektion är vanligt men inte obligat [26]. I en systematisk litteraturöversikt konstaterades att fysiskt eller psykiskt trauma vanligtvis föregår debuten av fibromyalgi [48].

Stress aktiverar inflammation i hjärnan och förvärrar alla trötthetstillstånd, varför inventering av stressorer är viktig. Utmattningsyndrom och fibromyalgi är klart mer vanligt förekommande tillstånd än ME/CFS. Utmattningsyndrom orsakas av upprepad/långvarig stress, ofta i kombination med tillstötande sömnrubbnings eller förlust av förmåga till fysisk aktivitet. Om det i anamnesen finns många eller upprepade nociceptiva trauman ökar risken för att patienten utöver trötthet har ett långdraget smärttillstånd, och då blir diagnosen fibromyalgi. Om tröttheten debuterat i relation till en långdragen eller kraftig infektion och innefattar PEM blir diagnosen ME/CSF. Figur 1 illustrerar hur de tre trötthetstillstånden relaterar till inflammation respektive förekomst av PEM. En del patienter uppfyller kriterierna för både ME/CSF och fibromyalgi [46].

Erfarenhetsbaserade behandlingar och prognos av trötthetstillstånd med PEM. Många läkare har bristande kunskap om både klinik, diagnostik och behandling av fibromyalgi och stressrelaterat utmattningsyndrom. Villrådigheten är ännu större om vad som döljer sig bakom begreppet ME/CFS. Detta innebär att mötet med vården i dessa fall ofta skapar frustration hos både patient och läkare.

I SBU-rapporten [41] konstaterades att publicerade studier av ME/CSF har använt olika diagnostiska kriterier, vilket förklarar divergerande resultat både vad gäller sjukdomsmekanismer och resultatet av behandlingar. Det saknas större studier av patienter som uppfyller Kanadakriterierna (invalidiserande trötthet och PEM) där resultatet av olika behandlingar följts upp systematiskt. Därför kunde rapporten inte presentera evidensbaserade behandlingsråd. I stället hänvisade man till resultaten från en meta-analys av kvalitativa studier [49]. Författarna identifierade fyra hinder som skulle kunna öka förståelsen för hur personer med ME/CFS upplevt den handläggning och bemötande de fått: 1) Både patienter och läkare har ett strikt biomedicinskt synsätt på ME/CFS. Läkarna drog slutsatsen att det inte fanns någon »verklig« sjukdom eftersom det inte fanns identifierbar patologi. 2) Dålig kommunikation mellan patient och läkare. En orsak till det var att läkarna kunde känna sig otillfredsställda över att inte kunna ge en biomedicinsk diagnos och tillhörande behandling och därför försökte avlägs-

na sig från patienten. 3) Läkarna upplevde att de inte hade fått tillräcklig utbildning om ME/CFS och att de hade en negativ, stereotyp bild av att de som drabbas av ME/CFS var hypokondriker, omotiverade eller svåra att hjälpa. 4) ME/CFS har låg status och patienterna fick därmed låg prioritet inom vården.

Vår egen erfarenhet är att när patienter med långvarig trötthet/värk, tillsammans med ansträngningsutlöst försämring (PEM), träffar läkare som förstår och bejakar deras besvär så skapas förutsättning för att bryta onda cirklar av frustration och stress som annars leder till ökade besvär. En stabil läkarkontakt

» ... när patienter med långvarig trötthet/värk, tillsammans med ansträngningsutlöst försämring (PEM), träffar läkare som förstår och bejakar deras besvär så skapas förutsättning för att bryta onda cirklar av frustration och stress som annars leder till ökade besvär.«

skapar tillit och ger möjlighet till individualiserad symptomlindrande behandling och individualiserat stöd till patienten att hantera sin sjukdom. Detta undanröjer de hinder för rehabilitering och tillfrisknande som beskrivs i föregående stycke. Paramedicinska insatser av till exempel arbetsterapeut, fysioterapeut, psykolog och kurator är ofta av avgörande betydelse.

Många patienter med ME/CFS har långvariga funktionsnedsättningar som ofta förvärras av ansträngning. Även om funktionsförmågan inte kan förbättras genom behandling eller rehabilitering kan oftast symptomen lindras och livskvaliteten samt aktivitetsförmågan öka genom individuellt inriktade insatser. En långtidsuppföljning från Australien av 418 ungdomar med ME/CFS visade att tidig diagnos, empatiska och kunniga läkare, individuellt utplagda »sjävhanteringsstrategier« (»self-management-strategies«), hjälp i kontakter med skola och kontinuerligt stöd upplevdes som avgörande för måendet och förmågan att klara av situationen Efter fem år var 38 procent friska, och efter tio år var 68 procent friska [50].

I väntan på evidensbaserade specifika behandlingar vill vi hänvisa till generella råd från Region Stockholm kring bedömning, utredning och behandling av fibromyalgi, utmattningsyndrom och ME/CFS (<http://viss.nu/Handlaggning/Vardprogram/Nervsystemet-och-smarta/ME-CFS-Kroniskt-trotthetssyndrom/>).

Efter ett seminarium anordnat av NIH i april 2019 sammanfattades flera aktuella forskningsprojekt kring mekanismer vid ME/CFS [51]. Klart är att det behövs mer och bättre forskning om ME/CFS, där diag-

nosen baseras på strikta och specifika diagnostiska kriterier. SBU-rapporten lyfte fram behovet av specialiserade mottagningar som kan åstadkomma longitudinella studier av väldefinierade patientgrupper och

också omsätta aktuell forskning i klinisk praktik [41].

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:20008

REFERENSER

- Hamilton W, Watson J, Round A. Investigating fatigue in primary care. *BMJ*. 2010;341:c4259.
- Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of inflammation in human fatigue: relevance of multidimensional assessments and potential neuronal mechanisms. *Front Immunol*. 2017;8:21.
- Vollmer-Conna U, Fazou C, Cameron B, et al. Production of pro-inflammatory cytokines correlates with the symptoms of acute sickness behaviour in humans. *Psychol Med*. 2004;34(7):1289-97.
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46-56.
- Lee CH, Giuliani F. The role of inflammation in depression and fatigue. *Front Immunol*. 2019;10:1696.
- Bower JE. Cancer-related fatigue: mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609.
- Morris G, Berk M, Walder K, et al. The neuro-immune pathophysiology of central and peripheral fatigue in systemic immune-inflammatory and neuroimmune diseases. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):1195-219.
- Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury. *J Neuroinflammation*. 2016;13:40.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(3):319-29.
- Ji RR, Nackley A, Huh Y, et al. Neuroinflammation and central sensitization in chronic and widespread pain. *Anesthesiology*. 2018;129(2):343-66.
- Gerdle B, Ghafouri B, Ghafouri N, et al. Signs of ongoing inflammation in female patients with widespread pain. A multivariate explorative, cross-sectional study of blood samples. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(9):e6130.
- Hysing EB, Smith L, Thulin M, et al. Detection of systemic inflammation in severely impaired chronic pain patients and effect of a multimodal pain rehabilitation program. *Scand J Pain*. 2019;19(2):235-44.
- Albrecht DS, Forsberg A, Sandström A, et al. Brain glial activation in fibromyalgia - a multi-site positron emission tomography investigation. *Brain Behav Immun*. 2019;75:72-83.
- Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an ¹⁸F-(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med*. 2014;55(6):945-50.
- Proschinger S, Freese J. Neuroimmunological and neuroenergetic aspects in exercise-induced fatigue. *Exerc Immunol Rev*. 2019;25:8-19.
- Holtzman CS, Bhatia S, Cotler J, et al. Assessment of post-exertional malaise (PEM) in patients with myalgic encephalomyelitis (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): a patient-driven survey. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(1):26.
- McManimen SL, Sunnquist ML, Jason LA. Deconstructing post-exertional malaise: an exploratory factor analysis. *J Health Psychol*. 2019;24(2):188-98.
- Nijs J, Nees A, Paul L, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:94-116.
- Bohne VJB, Bohne O. Suggested pathology of systemic exertion intolerance disease: Impairment of the E3 subunit or crossover of swinging arms of the E2 subunit of the pyruvate dehydrogenase complex decreases regeneration of cofactor dihydrolipoic acid of the E2 subunit. *Med Hypotheses*. 2019;130:109260.
- McGregor NR, Armstrong CW, Lewis DP, et al. Post-exertional malaise is associated with hypermetabolism, hypoacetylation and purine metabolism deregulation in ME/CFS cases. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):70.
- Lien K, Johansen B, Veierød MB, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol Rep*. 2019;7(11):e14138.
- Nijs J, Roussel N, Van Oosterwijck J, et al. Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: state of the art and implications for clinical practice. *Clin Rheumatol*. 2013;32(8):1121-9.
- Patejdl R, Penner IK, Noack TK, et al. Multiple sclerosis and fatigue: a review of the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev*. 2016;15(3):210-20.
- Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2018;38(4):639-44.
- McManimen SL, Jason LA. Post-exertional malaise in patients with ME and CFS with comorbid fibromyalgia. *SRL Neurol Neurosurg*. 2017;3(1):22-7.
- Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med*. 2011;270(4):327-38.
- Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2018;16:268.
- Reid S, Chalder T, Cleare A, et al. Chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2000;320(7230):292-6.
- Melenotte C, Drancourt M, Gorvel JP, et al. Post-bacterial infection chronic fatigue syndrome is not a latent infection. *Med Mal Infect*. 2019;49(2):140-9.
- Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2016;52:32-9.
- Blomberg J, Gottfries CG, Elfaitouri A, et al. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - a randomised controlled trial. *Eur J Pain*. 2002;6(6):455-66.
- Myalgisk encephalomyelitis och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS). En systematisk översikt. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2018. SBU-rapport nr 295.
- Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, et al. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open*. 2014;4(2):e003973.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group*. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-9.
- Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1):7-116.
- Nacul LC, Lacerda EM, Pheby D, et al. Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Med*. 2011;9:91.
- Nisell R, Kosek E. Fibromyalgi internationellt accepterat begrepp. Farmakologisk behandling nu möjlig. *Läkartidningen*. 2008;105:2328-32.
- Norlund S, Reuterwall C, Höög J, et al. Burnout, working conditions and gender - results from the northern Sweden MONICA Study. *BMC Public Health*. 2010;10:326.
- Yavne Y, Amital D, Watad A, et al. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;48(1):121-33.
- Bayliss K, Goodall M, Chisholm A, et al. Overcoming the barriers to the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/ME in primary care: a meta synthesis of qualitative studies. *BMC Fam Pract*. 2014;15:44.
- Rowe KS. Long term follow up of young people with chronic fatigue syndrome attending a pediatric outpatient service. *Front Pediatr*. 2019;7:21.
- Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA*. Epub 5 Jul 2019. doi: 10.1001/jama.2019.8312.