

Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati – sykdomsmekanismer, diagnostikk og behandling

Ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) er det uavklarte underliggende sykdomsmekanismer og faglig uenighet om diagnosekriterier og behandlingsmetoder. Her gjennomgår vi forskningslitteraturen og kommenterer også debatten omkring tilstanden.

Vegard Bruun Wyller
brwyll@online.no
Silje Endresen Reme
Tom Eirik Mollnes

Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) er en alminnelig – og alvorlig – tilstand karakterisert av gjennomgripende utmattelse (spesielt i etterkant av bagatellmessige anstrengelser) og kroniske smerter samt konsentrasjons- og hukommelsesproblemer (1).

Sykdomsmekanismer

Arv kan predisponere for kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (2). Det samme gjelder bestemte personlighetstrekk, som høy grad av perfektjonisme (3). En langvarig infeksjon, for eksempel mononukleose, er en etablert utløsende faktor (4), men også kritiske livshendelser kan spille en rolle (5).

Vedlikeholdende faktorer omfatter endret kognitiv funksjon, spesielt endrede eksekutive funksjoner (6), økt sympatisk og redusert parasypatisk nerveaktivitet, noe som påvirker sirkulasjonsreguleringen (7, 8), samt svekket responsivitet i hypothalamus-hypofyse-binyreaksen (HPA-aksen) (9).

I en del studier er det også rapportert immunologiske endringer karakterisert av lett generell betennelse (økning av proinflammatoriske cytokiner) og svekket NK-cellefunksjon (10), men her er det motstridende funn. Ett problem er at sporadisk positive funn blir rapportert fordi de er originale og spennende, mens de etter en tid viser seg å være falskt positive grunnet publiseringsskjevhet.

Problemet er demonstrert i en nylig publisert oversiktsartikkel (11). Forfatterne gjennomgikk 38 artikler med totalt 77 immunologiske markører, hvorav mange var rapportert positive i enkeltstudier. Den eneste *reprodusert positive* markøren var TGF-β,

de øvrige var negative i de aller fleste studiene. Hvorvidt TGF-β er en biomarkør for kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati gjenstår å vise. I flere av enkeltstudiene som oversiktsartikkelen var basert på, ble det anvendt biologisk materiale som ikke var optimalt innsamlet og brukt tekniker som i dag er foreldet.

Vi undersøkte et pasientmateriale for 27 cytokiner i plasma (TGF-β var ikke inkludert) ut fra hypotesen at pasientene hadde en lett generell betennelse (12). Det var ingen forskjell fra et sammenlignbart kontrollmateriale, verken ved hovedanalysen eller ved subgruppeanalyser. Våre negative funn ble publisert i et høyt rangert tidsskrift og bidrar dermed til å justere publiseringsskjevhetene.

Det er utviklet integrerte modeller der de empiriske funnene fra forskningen på kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati ikke ses som motsetningsfylte, men som ulike fasetter av et komplekst fenomen (13–15). Et utgangspunkt kan være pasientenes opplevelse av overveldende utmattelse.

Nevrobiologiske studier tilsier at utmattelse kan ha fellestrekk med smerte, både hva gjelder nevrologisk substrat (delvis overlappende nevralt nettverk) og evolusjonær funksjon. Der smerteopplevelse er en «alarm» om vevsskade, kan utmattelse være en «alarm» om for stort energiforbruk (16, 17). Aktivering av «utmattelsesalarmen» bringer individet til ro, men gir samtidig – i likhet med smerte – en stressrespons karakterisert av kognitive, nevroendokrine og immunologiske justeringer. Evolusjonen tilsier at begge «alarmene» må være *plastiske*, de må endres av læringsprosesser slik at vi ikke gjentar uhensiktsmessig atferd. «Alarmene» må også ha høy sensitivitet, de må aktiveres ved alle potensielt truende situasjoner. Prisen for denne evolusjonære tilpasningen vil imidlertid være høy risiko for «falsk alarm».

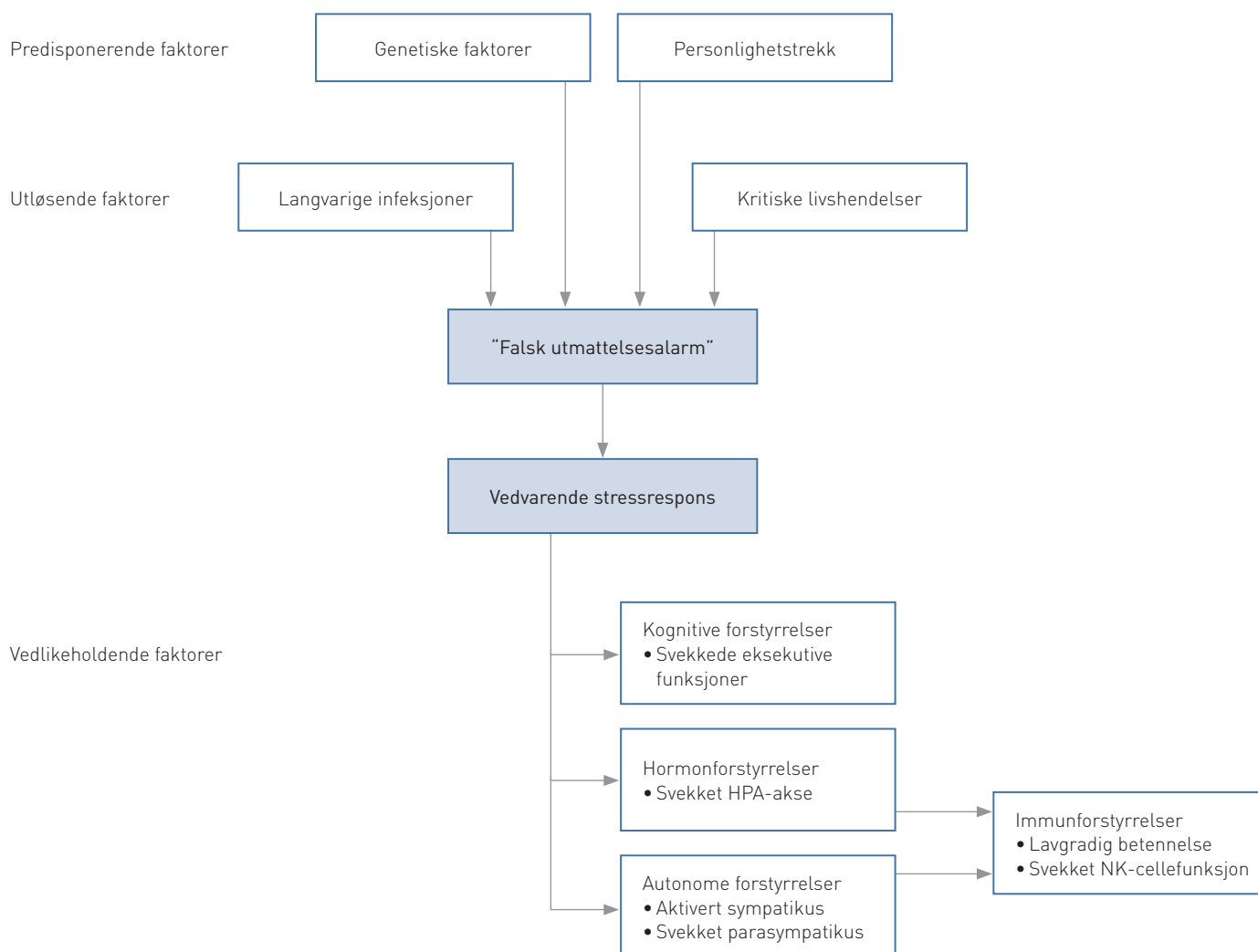
Det er plausibelt at det kan oppstå «falsk

utmattelsesalarm» ved langvarig infeksjon. Initialt vil immunresponsen være direkte ansvarlig for utmattelsesfølelsen fordi proinflammatoriske cytokiner (som interleukin-1β) påvirker hjernen (18). Men jo lenger immunsvaret varer, desto større er risikoen for en assosiasjon til nøytrale stimuli ved klassisk betingning (19). Da vil «utmattelsesalarmen» og den tilhørende stressresponsen kunne opprettholdes selv om infeksjonen spontanhelbredes og immunreaksjonene normaliseres (20).

En vedvarende stressrespons kan i sin tur forklare mange vedlikeholdende faktorer ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (13). Stressresponser påvirker for eksempel kognitive funksjoner (21), de kjennetegnes av økt sympatisk og redusert parasypatisk nerveaktivitet (22) og kan over lang tid svekke responsiviteten i HPA-aksen (23) analogt til det som er påvist ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati. Dette vil i sin tur ha immunologiske konsekvenser: Både økt nivå av katekolaminer, redusert parasypatisk nerveaktivitet og svekket HPA-responsivitet fremmer betennelsesreaksjonen (24–26).

De empiriske funnene ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati kan altså henge sammen som vist i figur 1. Modellen harmonerer med den etablerte kunnskapen om behandlingsmetoder: Kognitiv atferdsterapi kan betraktes som en metode for «avlæring» av en «falsk utmattelsesalarm». Sympatikushemmeren klonidin normaliserer deler av stressresponsen ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati, men bedrer ikke symptomer eller funksjon – en nærliggende forklaring er at klonidin ikke påvirker selve «utmattelsesalarmen» (27).

Vi mener denne modellen er den mest plausible for å forstå sykdomsmekanismene ved tilstanden, men mer forskning er nødvendig for å bekrefte eller avkrefte den. En strategi kan være funksjonelle bildefremstillinger av sentralnervesystemet. Fore-



Figur 1 Modell av sykdomsmekanismer ved kronisk utmattessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME)

løpige resultater fra vår forskningsgruppe indikerer funksjonelle endringer i hjerne-avsnitt som kontrollerer stressresponser.

Diagnostikk

Det finnes ingen biomarkører for kronisk utmattessyndrom/myalgisk encefalopati, diagnosen må derfor være basert på pasientens symptombeskrivelse. Det mest brukte kriteriesettet (fra 1994) krever langvarig (6 md.), uforklarlig og funksjonsnedsettende utmattelse, samtidig må minst fire av åtte bikriterier være oppfylt (28). Denne definisjonen var basert på en pragmatisk konsensus og er i ettertid blitt kritisert. Kravet om fire av åtte bikriterier har for eksempel ingen rasjonell begrunnelse og støttes ikke av empiriske valideringsstudier (29, 30).

Den videre utviklingen har gått i retning av dels mindre, dels mer detaljerte definisjoner. Eksempelvis krever de britiske NICE-kriteriene (31) langvarig utmattelse

og ett tilleggssymptom, mens Canada-kriteriene (32) og de nær beslektede «internasjonale konsensuskriteriene» (33) har omfattende symptomkrav. Alt i alt er det lansert 20 forskjellige definisjoner, men ingen av dem er blitt grundig validert (34).

Basert på foreliggende dokumentasjon anbefaler vi en vid diagnostisk definisjon, i både vitenskapelig og klinisk sammenheng. Begrunnelsene er flere:

- En vid definisjon muliggjør subgruppeanalyser basert på mer detaljerte kriteriesett, noe som bidrar til validering. Med en slik strategi har vi vist at Canada-kriteriene synes å mangle diskriminerende og prognostisk validitet (35)
- De detaljerte definisjonene forutsetter en klar sammenheng mellom symptomer og underliggende sykdomsmekanismer. Empiriske funn indikerer imidlertid at denne forutsetningen ikke stemmer: Hos ungdommer med kronisk utmattessyndrom/myalgisk encefalopati er det for eksempel ingen sammenheng mellom symptomer som kunne indikere en betennelsesprosess (feberfølelse, ømme lymfeknuder osv.) og plasmamarkører for betennelse (12)

Personer med langvarig utmattelse trenger helsehjelp – en vid definisjon vil i klinisk sammenheng sikre at vi ikke «mister» hjelpetrengende pasienter

Behandling

En systematisk oversikt fra 2006 konkluderte med at kognitiv atferdsterapi var den best dokumenterte behandlingen ved tilstanden (36). I ettertid er konklusjonen styrket gjennom flere store studier av voksne og ungdommer (37–40), og dokumentasjonsgrunnlaget omfatter nå flere tusen pasienter. Effektstørrelsen er imidlertid moderat, og dokumentasjonen for de sykeste pasientene er liten.

Kognitiv atferdsterapi kan gis både individuelt og i grupper (37). Hos ungdom kan internetbaserte konsultasjoner ha god effekt (39). Individuelt tilpasset aktivitetsøkning er en integrert del av terapien, men kan også ha positiv effekt alene (38, 40, 41). Det er ingen tegn til økt hyppighet av alvorlige bivirkninger etter disse behandlingsformene (38, 41, 42).

Med et mulig unntak for det immunmodulerende stoffet rintalolimid er det i en fersk systematisk oversikt ikke vist effekt av noen medikamentelle behandlingsformer ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati, det være seg immunglobulin, hydrokortison, selektive serotoninreopptakshemmere eller antivirale midler (38). I Norge har behandling med rituksimab fått oppmerksomhet etter at en liten, placebokontrollert studie (30 pasienter) indikerte positiv effekt (43). Det var imidlertid ingen effekt på primærendepunktet, resultatene er så langt ikke blitt reproduert og bivirkningsrisikoen er uavklart. Rapporterte bivirkninger av rituksimab i andre sammenhenger (som nøytropeni og infeksjoner) gir grunn til varsomhet (44).

Vi mener dokumentasjonsgrunnlaget for kognitiv atferdsterapi er så solid at alle pasienter med kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati bør få tilbud om slik behandling. De sykeste pasientene er ofte sengeliggende i mørke rom. Over lang tid kan dette ha alvorlige kroppslige og mentale konsekvenser (45, 46). Vi mener derfor at kognitiv atferdsterapi også må forsøkes hos denne undergruppen, selv om dokumentasjonsgrunnlaget er dårligere. Den minimale bivirkningsfaren tilsier at å unnlate å behandle de aller sykeste pasientene er mer risikofylt enn å gi slik behandling.

Debatten – dualisme og vitenskapelig abdikasjon

Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati er et yndet debatttema (47, 48). En hyppig påstand er at tilstanden må forstås som en «biomedisinsk» sykdom og at «psykosomatiske forklaringer» – herunder studier som viser effekt av kognitiv atferdsterapi – ikke er troverdige. Innleggene er ofte følelsesladede og inneholder bestemte retoriske virkemidler, som forsøk på å svekke andres faglige troverdighet og meningsberettigelse. Debatten i mange andre land følger et tilsvarende mønster og kan få et preg som skremmer sentrale fagfolk fra offentlige ytringer (49).

Vi vil her peke på to sentrale kjennetegn ved debatten. For det første: Mange debattanter synes å mene at kroppslige og mentale prosesser er to atskilte størrelser – det forutsettes at en sykdom kan klassifiseres som enten «fysisk» eller «psykisk». Denne dualis-

tiske forståelsen er langt på vei forkastet i moderne neurobiologi (50) og lar seg også tilbakevise av tallrike empiriske observasjoner. Noen eksempler: Akutte mentale belastninger (som dødsfall i nær familie) kan forårsake stressbetinget kardiomyopati (51). Posttraumatisk stressforstyrrelse gir generell betennelsesaktivering (52). Langvarige mentale belastninger er forbundet med redusert NK-cellefunksjon (53).

Når det gjelder kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati har dette følgende viktige konsekvens: Funn av immunologiske endringer kan ikke falsifisere hypotesen om at neurobiologiske prosesser har sentral patofysiologisk betydning, snarere tvert imot. Gitt tilstedeværelsen av en «utmattelsesalarm» ville det være oppsiktsvekkende om man ikke fant endrede immunresponser. Tilsvarende kan funn av aktivert mikroglia i hjernen hos pasienter med kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (54) ikke tas til inntekt for at sykdommen har en «biomedisinsk» årsak (48). Mikrogliaaktivering ses også ved sykdommer som karakteriseres som psykiske samt ved langvarig psykososialt stress (55). Ved kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati vil man altså *forvente* slik aktivering.

For det andre: Debatten følger ikke etablerte normer for faglige meningsutvekslinger. Alminnelig dokumentasjonskrav til behandlingsformer blir tilsidesatt, og det iverksettes mediekampanjer (56). Akademikere i vitenskapelige toppstillinger uttaler seg med skråsikkerhet om et fagområde de verken har klinisk eller vitenskapelig erfaring fra, samtidig som leseren ikke opplyses om interessekonflikter (47, 48). Dette innebærer en vitenskapelig abdikasjon. Dersom feltet kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati blir en slagmark for ulike *oppfatninger* – fremmet med retoriske virkemidler – har man gitt avkall på å finne vitenskapelige *sannheter*.

En engasjert og kritisk meningsutveksling inngår i den vitenskapelige prosessen og skal selvsagt ønskes velkommen, men den må følge etablerte spilleregler. Dette inkluderer en intensjon om faktisk å søke sannheten – ikke å vinne over sin motstander. Det er bare sannheten som kan hjelpe pasientene.

Vegard Bruun Wyller (f. 1972)

er spesialist i barnesykdommer og professor ved Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo, overlege ved Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus og medisinsk redaktør i Tidsskriftet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Silje Endresen Reme (f. 1980)

er psykolog ved Avdeling for smertebehandling, Oslo universitetssykehus, og forskningsleder ved Uni Research Helse. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Tom Eirik Mollnes (f. 1956)

er spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin, forsker ved Nordlandssykehuset, Bodø, og professor II ved Universitetet i Tromsø, Universitetet i Oslo, og ved Senter for molekylær inflammasjonsforskning (SFF-CEMIR) ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

1. Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2015.
2. Albright F, Light K, Light A et al. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. BMC Neurol 2011; 11: 62.
3. Sirois FM, Molnar DS. Perfectionism and maladaptive coping styles in patients with chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome and fibromyalgia/arthritis and in healthy controls. Psychother Psychosom 2014; 83: 384–5.
4. Hickie I, Davenport T, Wakefield D et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. BMJ 2006; 333: 575–81.
5. Theorell T, Blomkvist V, Lindh G et al. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. Psychosom Med 1999; 61: 304–10.
6. Sulheim D, Fagermoen E, Sivertsen ØS et al. Cognitive dysfunction in adolescents with chronic fatigue: a cross-sectional study. Arch Dis Child 2015; 100: 838–44.
7. Wyller VB, Barbieri R, Thaulow E et al. Enhanced vagal withdrawal during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. Ann Noninvasive Electrocardiol 2008; 13: 67–73.
8. Wyller VB, Due R, Saul JP et al. Usefulness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls. Am J Cardiol 2007; 99: 997–1001.
9. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. Nat Rev Endocrinol 2012; 8: 22–32.
10. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. Brain Behav Immun 2012; 26: 24–31.
11. Blundell S, Ray KK, Buckland M et al. Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: A systematic review. Brain Behav Immun 2015; 50: 186–95.
12. Wyller VB, Sørensen Ø, Sulheim D et al. Plasma cytokine expression in adolescent chronic fatigue syndrome. Brain Behav Immun 2015; 46: 80–6.
13. Wyller VB, Eriksen HR, Malterud K. Can sustained arousal explain the Chronic Fatigue Syndrome? Behav Brain Funct 2009; 5: 10.
14. Maloney EM, Boneva R, Nater UM et al. Chronic fatigue syndrome and high allostatic load: results from a population-based case-control study in Georgia. Psychosom Med 2009; 71: 549–56.
15. Nijs J, Mees M, Van Oosterwijck J et al. In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. Eur J Clin Invest 2012; 42: 203–12.

>>>

16. Boksem MAS, Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Brain Res Rev* 2008; 59: 125–39.
17. Verguts T, Vassena E, Silvetti M. Adaptive effort investment in cognitive and physical tasks: a neuro-computational model. *Front Behav Neurosci* 2015; 9: 57.
18. Poon DC, Ho YS, Chiu K et al. Cytokines: how important are they in mediating sickness? *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 1–10.
19. Overmier JB. Sensitization, conditioning, and learning: can they help us understand somatization and disability? *Scand J Psychol* 2002; 43: 105–12.
20. Cameron B, Bharadwaj M, Burrows J et al. Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load. *J Infect Dis* 2006; 193: 664–71.
21. Arnsten AFT, Li B-M. Neurobiology of executive functions: catecholamine influences on prefrontal cortical functions. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1377–84.
22. Lucini D, Di Fede G, Parati G et al. Impact of chronic psychosocial stress on autonomic cardiovascular regulation in otherwise healthy subjects. *Hypertension* 2005; 46: 1201–6.
23. Yehuda R, Giller EL, Southwick SM et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 1031–48.
24. Rohleder N. Acute and chronic stress induced changes in sensitivity of peripheral inflammatory pathways to the signals of multiple stress systems – 2011 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 307–16.
25. Sanders VM. The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: do we understand it yet? *Brain Behav Immun* 2012; 26: 195–200.
26. Bower JE, Ganz PA, Irwin MR et al. Fatigue and gene expression in human leukocytes: increased NF- κ B and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 147–50.
27. Sulheim D, Fagermoen E, Winger A et al. Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome: a combined cross-sectional and randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014; 168: 351–60.
28. Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953–9.
29. Nisenbaum R, Reyes M, Unger ER et al. Factor analysis of symptoms among subjects with unexplained chronic fatigue: what can we learn about chronic fatigue syndrome? *J Psychosom Res* 2004; 56: 171–8.
30. Sullivan PF, Pedersen NL, Jacks A et al. Chronic fatigue in a population sample: definitions and heterogeneity. *Psychol Med* 2005; 35: 1337–48.
31. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): Diagnosis and management of CFS/ME in adults and children. NICE clinical guideline 53. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007.
32. Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment Protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 2003; 11: 7–11.
33. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327–38.
34. 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: e003973.
35. Asprusten TT, Fagermoen E, Sulheim D et al. Study findings challenge the content validity of the Canadian Consensus Criteria for adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatr* 2015; 104: 498–503.
36. Wyller VB, Bjørneklett A, Brubakk O et al. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME). Rapport nr. 9/2006. Oslo: Kunnskapssenteret, 2006.
37. Wiborg JF, van Bussel J, van Dijk A et al. Randomised controlled trial of cognitive behaviour therapy delivered in groups of patients with chronic fatigue syndrome. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 368–76.
38. Smith ME, Haney E, McDonagh M et al. Treatment for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162: 841–50.
39. Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS et al. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 1412–8.
40. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377: 823–36.
41. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2: CD003200.
42. Dougall D, Johnson A, Goldsmith K et al. Adverse events and deterioration reported by participants in the PACE trial of therapies for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2014; 77: 20–6.
43. Fluge Ø, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS ONE* 2011; 6: e26358.
44. Rashidi A, Oak E, Bartlett NL. Maintenance rituximab every 2 months is more toxic than every 3 months in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2015; 125: 3354–5.
45. Grainger M, Dille C, Wood N et al. Osteoporosis among young adults with complex physical disabilities. *Br J Nurs* 2011; 20: 171–5.
46. Mason OJ, Brady F. The psychotomimetic effects of short-term sensory deprivation. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 783–5.
47. Egeland T, Angelsen A, Haug R et al. Hva er egentlig myalgisk encefalopati? *Tidsskr Nor Legeforen* 2015; 135: 1756–9.
48. Angelsen A, Egeland T, Haug R, et al. De ME-syke fortjener seriøs forskning! *Aftenposten* 3.12.2014.
49. Holgate ST, Komaroff AL, Mangan D et al. Chronic fatigue syndrome: understanding a complex illness. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 539–44.
50. Beauregard M. Mind does really matter: evidence from neuroimaging studies of emotional self-regulation, psychotherapy, and placebo effect. *Prog Neurobiol* 2007; 81: 218–36.
51. Eitel I, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Bernhardt P et al. Clinical characteristics and cardiovascular magnetic resonance findings in stress (takotsubo) cardiomyopathy. *JAMA* 2011; 306: 277–86.
52. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry* 2015; 2: 1002–12.
53. Segerstrøm SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychol Bull* 2004; 130: 601–30.
54. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an ¹¹C-[R]-PK11195 PET study. *J Nucl Med* 2014; 55: 945–50.
55. Hinwood M, Morandini J, Day TA et al. Evidence that microglia mediate the neurobiological effects of chronic psychological stress on the medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1442–54.
56. Grutle IF. Alt om ME-gjennombruddet. *TV2* 20.10.2011.

Mottatt 4.11. 2015, første revisjon innsendt 16.11. 2015, godkjent 18.11. 2015. En av forfatterne er redaktør i Tidsskriftet. Manuskriptet er derfor behandlet eksternt av setterredaktør Pål Gulbrandsen.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

Publisert først på nett.