



UiT Norges arktiske universitet

Institutt for psykologi

## Helseplager som følge av stress - til forveksling lik CFS/ME?

Hvordan kan foreliggende empiri hjelpe oss til en bedre differensialdiagnostisk vurdering av personer med stressutløste helseplager og CFS/ME?

Lisa Danielsen, Simon Nordvang

PSY-2901 – Hovedoppgave for graden Cand. Psychol. Desember 2021





Helseplager som følge av langvarig stress - til forveksling lik CFS/ME?

Hvordan kan foreliggende empiri hjelpe oss til en bedre differensialdiagnostisk vurdering  
av personer med CFS/ME?

*Stress related health issues - mistakable for CFS/ME?*

*How can the existing empirical evidence contribute to a better differential diagnostic  
assessment of patients with stress related health issues and CFS/ME?*

PSY-2901 – Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Lisa Danielsen og Simon Nordvang

Veileder: Kjersti Lillevoll

Biveileder: Maylinn Davidsen

Institutt for Psykologi

Det helsevitenskapelige fakultet

UiT – Universitetet i Tromsø

Desember 2021

## Forord

Denne oppgaven er et resultat av et tett og jevnt samarbeid gjennom hele høsten. Det har vært en spennende og lærerik prosess, der vi har tilegnet oss utfyllende kunnskap om kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelopati (CSF/ME) og forholdet mellom stress og helse. Dette gjennom mye lesing, hospitering på utredning av CFS/ME, og spennende samtaler og diskusjoner både med hverandre, veileder og klinikere ved UNN. Dette tar vi med oss videre. Vi har lenge hatt interesse for denne komplekse tilstanden, med uenighetene som preger fagfeltet, og den tilsynelatende lave kunnskapen ellers i samfunnet. Vi har vært opptatt av at pasienter med CFS/ME og relaterte tilstander skal bli møtt på best mulig måte av helsevesenet og samfunnet, og hatt et ønske om å bidra til økt kunnskap om sykdommen. Det var derfor med stor entusiasme at vi kunne dedikere vår hovedoppgave til dette temaet. Utformingen av hovedoppgaven har vært en prosess delvis preget av usikkerhet og tvil, men et godt samarbeid og mange diskusjoner har ført til et godt sluttresultat som vi håper kan være til praktisk nytte i utredning av CSF/ME, og stimulere til utvikling av økt kunnskap og konsensus rundt problemstillingen. Vi ønsker å takke Kjersti Lillevoll for en fantastisk jobb som veileder og støttespiller gjennom denne prosessen, med gode og grundige innspill og tilbakemeldinger. Vi ønsker også å takke Fysikalsk Medisinsk poliklinikk og Maylinn Davidsen ved Universitetssykehuset Nord-Norge for muligheten til å hospitere på utredning av CSF/ME.

Artikkelen en teoretisk artikkel skrevet som manuskript til Tidsskrift for Norsk psykologforening etter deres retningslinjer for vitenskapelig artikler, med unntak av tegngrense, etter egen avtale med hovedoppgaveansvarlig James Edgar McCutcheon.

Author guidelines: <https://psykologtidsskriftet.no/skriv-oss/vitenskapelig-artikkel>

### **Sammendrag**

Artikkelen presenterer en sammenfatning av helseplager som kan følge av stressbelastninger, sammenlignet med diagnostiske kriterier for kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelopati (CFS/ME). Forskningsfeltet viser at fatigue, søvnforstyrrelser, smerter og mageplager, samt ulike kognitive, autonome og immunologiske forstyrrelser, er plager som kan oppstå både som følge av stressbelastninger og CFS/ME. Kliniske retningslinjer legger føringer for at CFS/ME skal utelukkes når det foreligger stressbelastninger, og at diagnosene nevrasteni eller utbrenthet skal settes. Det foreligger imidlertid ingen retningslinjer for hvordan man skal skille symptomer på CFS/ME fra stressbelastninger, eller hva som skal vektlegges. Formålet med artikkelen er å peke på indikatorer som kan hjelpe klinikeren å skille de diagnostiske bildene fra hverandre. Vår analyse antyder at større alvorlighet på fatigue, anstrengelsesutløst utmattelse og smerter av ulik type og lokalisasjon tyder på at plagene er forårsaket av CFS/ME. Mer alvorlig og intensiv belastning, og ineffektiv stressmestring peker mot stressbelastninger. Det er behov for klare retningslinjer for å hindre feil diagnostisering, og de uheldige følgene det kan ha for pasienten. Med utgangspunkt i dette poengterer vi den differensialdiagnostiske utfordringen psykologen (og øvrige medisinske spesialiteter) kan møte i tilfeller der pasienten både har symptomer på CFS/ME og har gjennomgått stressbelastninger.

### **Abstract**

#### **Stress related health issues - mistakable for CFS/ME?**

The last decades of research has improved our understanding on the detrimental impact of prolonged and accumulated stress on physical and mental health. Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CSF/ME) is not caused by stress, but common symptoms often appear in stress related conditions. A diagnostic challenge is to determine if the patient's affliction can be caused by stressful life events and therefore exclude an CSF/ME diagnosis, or if the stress can represent a predisposing, or even triggering, factor in CSF/ME. The purpose of this article is to point out possible indicators for this differentiation. We will do this by summarizing empirical evidence of stress impact on health, compared with the Canadian criteria for CFS/ME. Possible indicators include the severity of fatigue, varying type and localization of pain, post-exertional malaise, intensity and duration of the stressor, and the patient's coping. We point out the need for a common guideline for this assessment.

*Keywords:* CFS/ME, chronic fatigue syndrome, myalgic encefalomyelitis, stress, neurasthenia, differential diagnosis

### **Helseplager som følge av langvarig stress - til forveksling lik CFS/ME?**

Betegnelsen CFS/ME beskriver en tilstand med et sammensatt symptombylle, preget av betydelig grad av utmattelse med en varighet på over 6 måneder. Tilstanden forverres av anstrengelse, og lindres ikke som normalt av hvile. Tilleggssymptomer inkluderer søvnforstyrrelser, smerter og kognitive problemer (Helsedirektoratet, 2014). Nyere beskrivelser vektlegger anstrengelsesutløst symptomforverring (post exertional malaise; PEM) og kognitive vansker (ofte omtalt som hjernetåke) som helt sentrale trekk ved tilstanden (Institute of Medicine, 2015; National Institute for Health and Care Excellence, 2021). Det foreligger på nåværende tidspunkt lite entydig evidensbasert kunnskap relatert til diagnostikk, etiologi og behandling, og det har til den dag i dag rådet faglige uenigheter om grunnlaget for tilstanden.

Noen mener at CFS/ME bryter med den tradisjonelle todelingen av sykdommer som enten somatiske eller mentale (Wyller et al., 2006, s. 12). Andre anklager et slikt perspektiv for å legitimere en overdreven vektlegging av psykososiale faktorer, og mener at det somatiske eller biomedisinske perspektivet blir for lite vektlagt (Hooper, 2007). Debatten i kjølvannet av de nye retningslinje fra NICE (National Institute for Health and Care Excellence, 2021) representerer et godt eksempel på dette. Ved å gå bort fra psykososiale behandlingstilnærminger og gradert treningsterapi for CFS/ME, har fagfolk uttrykt bekymring for at vi overser den nære sammenheng mellom fysisk og psykisk helse (Royal College of Physicians, 2021). Generelt sett ser imidlertid fagfeltet ut til å ha bevegde seg fra en mer psykologisk og kognitiv vinkling i forståelsen av sykdommen og behandling, til en oppfatning av sykdommen som organisk betinget og multifaktoriell, i et samspill med biologiske og psykososiale faktorer (Helsedirektoratet, 2014, s. 10; Lidbury & Fisher, 2020; Lilledalen, 2021).

Studier gjør få konsekvente funn når det kommer til forårsakende faktorer, og det tyder på at flere faktorer kan være involvert. Noe empiri peker imidlertid mot at infeksjonssykdommer og fysiske traumer kan være utløsende hos enkelte, spesielt i kombinasjon med langvarig psykososial belastning (Helland & Jost, 2019; Deumer et al., 2021). Andre fysiologiske funn viser avvik i den hormonelle HPA-aksen som regulerer stressresponsen (Morris et al., 2017), og mulige autoimmune mekanismer i sykdommen (Sotzny, 2018). Nyere forskning finner også metabolske endringer, som antyder at det foreligger en svikt i cellenes energiomsetning (Hoel et al., 2021). Videre er det en del som tyder på at enkelte er predisponert for sykdommen gjennom genetiske faktorer (Deumer et al., 2021). På den andre siden ser det ut til at stress kan assosieres til CFS/ME, men per i dag vet vi ikke om det kan være en forårsakende faktor, og at stress dermed kan være en av flere veier inn i diagnosen.

Ettersom det ut fra dagens kunnskap ikke er mulig å påvise sykdomsprosessene som ligger til grunn for tilstanden, er CFS/ME per i dag en eksklusjonsdiagnose. Dette innebærer at diagnosen stilles etter en vurdering av pasientens presenterte symptomer opp mot gitte kriteriesett og fravær av annen sykdom som kan forklare symptomene. En diagnostisk utfordring er knyttet til den store heterogeniteten i pasientgruppen, med variasjoner i sykdomsbilde, sykdomsforløp, grad av funksjonsnedsettelse og alvorlighet på symptomene (Helsedirektoratet, 2014, s. 10-12). Fatigue, søvnforstyrrelser og smerte er dessuten uspesifikke symptomer som ofte forekommer både i den generelle og kliniske befolkningen (Krogstad et al., 2020), og differensialdiagnostikk er derfor sentralt.

Utredning og diagnostisering av CFS/ME gjøres av allmennleger eller andre medisinske spesialiteter, gjerne i team med blant andre psykolog, ergoterapeut og fysioterapeut i de tilfeller der det foreligger differensialdiagnostiske problemstillinger.



Psykologens oppgave er blant annet å vurdere hvorvidt de aktuelle plagene kan være forårsaket, opprettholdt eller forverret av psykiske lidelser eller stressbelastninger (Helsedirektoratet, 2014, s. 50).

Det er utarbeidet flere kriteriesett som brukes i diagnostiseringen av CFS/ME, deriblant Fukudakriteriene, Internasjonale konsensuskriterier og Oxfordkriteriene (Helsedirektoratet, 2014, s. 19). Det siste bidraget er et kriteriesett utgitt i nye retningslinjer fra National Institute of Care and Excellence (2021) i Storbritannia. Det eksisterer ingen generell internasjonal konsensus om hvilke kriterier som er de foretrukne, men i Norge er det i hovedsak Canadakriteriene (Carruthers et al., 2003), fremstilt i tabell 1, som benyttes.

Tabell 1: *Canadakriterierene: Hoved- og tilleggskriterier etter Carruthers et al. (2003)*

Når pasientens tilstand oppfyller de diagnostiske kriteriene for CFS/ME settes diagnosen G93.3 postviralt utmattelsessyndrom/myalgisk encefalomyelopati i henhold til ICD-10. Den nasjonale veilederen for CFS/ME (Helsedirektoratet, 2014, s. 19) anbefaler imidlertid bruk av diagnosen F48.0 nevrasteni eller Z73.0 utbrenthet for pasienter der psykososial belastning er fremtredende i anamnesen. Nevrasteni er i henhold til ICD-10 ansett som en tilstand innenfor det psykiatriske området, mens utbrenthet sikter spesifikt til overbelastning i arbeidslivet. Dette impliserer et differensialdiagnostisk skille mellom CFS/ME og tilstander relatert til psykososial belastning, hvor pasienter innunder sistnevnte kategori henvises til den psykiatriske diagnosen nevrasteni.

Nevrasteni var en vanlig medisinsk diagnose rundt år 1900, og beskrev ekstrem utmattelse som en fysisk sykdom. Etersom forståelsen av tilstanden endret seg ble nevrasteni definert som en psykiatrisk sykdom (Lian & Bondevik, 2015). Diagnosen

videreføres ikke til ICD-11 og finnes ikke lengre i DSM. Den avskrives dels som en avleggs diagnostisk kategori, og dels som en kulturbundet tilstand. I beskrivelsen av nevrasteni i ICD-10 (WHO, 1999, s. 168-169) er det lagt vekt på *følelse av og klager over* symptomer som tretthet og fysisk svekkelse, og *bekymring over* redusert fysisk og psykisk velvære, fremfor faktiske fysiske forhold som det fremstilles i kriteriene for CFS/ME. Dette er i seg selv en problematisk differensiering, og den bidrar lite til en differensialdiagnostisk avklaring. Sett bort fra dette og anbefalingen om å skille diagnosene ved å vurdere psykososial belastning, er det svært lite som skiller de to diagnostiske beskrivelsene. I tillegg til utfordringen med uklare kriterier for tilstander vurdert som relatert til psykososial belastning (nevrasteni), kommer utfordringen knyttet til at studier finner høyere forekomst av livsbelastninger i barndom og i forkant av sykdomsdebut hos personer med CFS/ME (Heim et al., 2006; Kempke et al., 2013; Li et al., 2020), og høyere forekomst av traumatiske livshendelser og post-traumatisk stresslidelse (Eglinton et al., 2011). Hva som er årsakssammenhengen her er uklart, men dette antyder at psykososial belastning og CFS/ME kan være relatert, og at det foreligger en uoverensstemmelse mellom de kliniske retningslinjene og empirisk kunnskap.

Det foreligger imidlertid ingen entydig retningslinje for hvordan CFS/ME skal forstås med hensyn til stressbelastninger, noe som gir rom for ulike tolkninger. Den nasjonale veilederen legger føringer for at nevrasteni eller utbrenthet skal settes ved fremtredende psykososial belastning, uten at begrepet tydelig defineres eller at det beskrives hvilke symptomer som skal vektlegges. Klinikeren må i hvert enkelt tilfelle der det foreligger stressbelastninger gjøre en vurdering av hvorvidt plagene kan forstås som stressutløst eller knyttet til CFS/ME, og det er få holdepunkter for å skille det ene fra det andre. Distinksjonen mellom CFS/ME og stressrelaterte tilstander i nasjonal veileder, og

mangelen på retningslinjer for hvordan dette bør vurderes og hva som bør vektlegges, åpner for stor bruk av skjønn. Dermed kan diagnostiseringen i bunn og grunn bero på hva behandleren oppfatter som årsak til plagene.

Mengder med forskning peker på stressbelastningens negative effekt på helse, og flere stressutløste helseplager overlapper med kriteriene i Canadakriteriene. Symptomer som fatigue, forstyrret søvn og ulike typer smerte er eksempler på dette. Det representerer en utfordring å vurdere hvorvidt de aktuelle symptomene er følge av stressbelastninger eller CFS/ME. Formålet med denne artikkelen er å identifisere momenter som kan skille helseplager utløst av stress fra symptomer på CFS/ME. Dette vil vi gjøre ved å gi en oppsummering over empiriske funn fra studier på helseeffekter av langvarig stress, og se disse i lys av Canadakriteriene. Ut fra dette vil vi drøfte implikasjonene dette har i utredning og diagnostisering, og for pasienten.

### **Stress og helse**

Stress kan forstås som en uspesifikk respons som oppstår i møte med økte krav fra miljøet, og anses som grunnleggende for overlevelse (Hariri & Holmes, 2015). Den involverer både fysiologiske, psykologiske og atferdsmessige endringer (O'Connor et al., 2021). Langvarig stress assosieres med ulike helseeffekter underbygget av mengder med forskning, og man ser en høyere forekomst av sykdom og helseplager hos personer som har opplevd langvarige livsbelastninger. Forholdet kan forklares både med indirekte faktorer, som at stress påvirker livsstil og helseatferd, og eksempelvis fører til dårlig kosthold, dårlig søvn og økt inntak av alkohol eller nikotin, og med de direkte autonome og nevroendokrine endringer som oppstår under stress (O'Connor et al., 2021, s. 665). Effekten av stress på helse avhenger av både faktorer i og utenfor individet, og resiliens (psykologisk motstandsdyktighet) minker risikoen for utvikling av helseplager som følge

av stress (Franklin et al., 2012). Dessuten påvirker stress og helse hverandre gjensidig, og stressutløste helseplager, eksempelvis dårligere søvn, kan påvirke mekanismer i stressresponsen (Van Reeth et al., 2000, s. 208).

### **Den fysiologiske stressresponsen**

Den fysiologiske stressresponsen reguleres gjennom sympatisk og parasympatisk aktivering, og har som formål å styrke individets tilpasning i møte med endrede krav i miljøet. Sympatisk-adreno-medullar (SAM)- og hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen er de to sentrale systemene i stressresponsen, som henholdsvis relateres til kortvarig og langvarig aktivering, og involverer ulike neurotransmittere og hormoner. SAM-aksen er knyttet til utløsning av katekolaminene adrenalin og noradrenalin, og fører gjennom disse til sympatisk aktivering (Taylor, 2012, s. 144). De fysiologiske endringene som oppstår, som økt blodtrykk og puls, svetting, innsnevring av perifere blodårer, senket spyttproduksjon, utvidede bronkier og hemmet fordøyelse, er adaptive, og bidrar til at energi fordeles effektivt og systemer som ikke trengs i møte med den krevende situasjonen skrues av. Homeostase gjenopprettes når den krevende situasjonen er avsluttet, ved at det parasympatiske nervesystemet slår inn. HPA-aksen aktiveres parallelt med SAM-aksen, men står for den mer langvarige stressresponsen, og relateres til utløsning av glukokortikoider (bl.a. kortisol) (Godoy et al., 2018, s. 3; Smith & Vale, 2006). Aktivering av immunsystemet, mobilisering av energi og undertrykking av reproduktive funksjoner er påfølgende endringer som skal fremme adaptasjon. HPA-aktivering fungerer i en negativ feedback-loop, der glukokortikoider også nedregulerer aktivering (Godoy et al., 2018, s.4).

### **Når stresset vedvarer**

Når stressreaksjonen fungerer som den skal, og stressoren er overkommelig, ruster reaksjonen oss til å håndtere krevende situasjoner. Om stressoren er vedvarende eller av stor intensitet, eller den fysiologiske stressresponsen er dysfunksjonell, kan helse og velvære negativt påvirkes. Dette knyttes spesielt til det vedvarende omløpet av stressmediatorer (bl.a. kortisol, adrenalin og noradrenalin), som har vidtspennende effekter på ulike biologiske systemer, og svekker nevronenes motstandsdyktighet (Godoy et al., 2018; O'Connor et al., 2021). McEwen (2000) ser de negative følgene av langvarig stress som en akkumulert kostnad av stadig tilpasning til krevende situasjoner. De kroppslige mekanismene som sørger for at organismen tilpasser seg i møte med indre og ytre krav (omtalt som allostase), bl.a. HPA- og SAM-aksen, aktiveres og deaktiveres i tråd med tilstedeværelse av stressor, og er adaptive mekanismer (McEwen, 1998). Når den krevende situasjonen er av høy intensitet eller lang varighet, eller de allostatiske mekanismene ikke fungerer som de skal (f.eks. for mye/lite kortisol, høyt/lavt blodtrykk), blir systemene overbelastet. Da kan det oppstå skade på indre organer og sårbarhet for sykdom (McEwen, 2018).

### **Helseplager som følge av stress**

Stressresponsen interagerer med både nervesystemet, det endokrine system og immunsystemet. Langvarig stress kan følgelig medføre et bredt spekter med symptomer. Det er veletablert at langvarig stress er tilknyttet en rekke uspesifikke symptomer som dårligere søvn, følelse av energiløshet, anspenthet, endret matlyst, mageplager og en rekke andre mer eller mindre diffuse plager, samt sykdommer som hjerte-kar-sykdom, kreft og depresjon (O'Connor et al., 2021, s. 670). Det følgende vil gjennomgå mer og

mindre etablerte assosiasjoner mellom helseplager og stress, som til dels overlapper med symptomer beskrevet i Canadakriteriene.

En av de mest studerte og dokumenterte sammenhengene handler om den gjensidige påvirkningen mellom stress og søvn. Forskningen på feltet har vist at vedvarende stressbelastning påvirker både søvnmengde og -kvalitet. Studier har knyttet stress til dårligere subjektiv søvnkvalitet, mindre/utilstrekkelig søvn, lengre tid for innsoving, og svekket funksjon, søvnighet og utmattelse på dagtid (Almojali et al., 2017; Kachikis & Breitkopf, 2012; Kashani et al., 2012). Både søvn og stress påvirkes av HPA-aksen, og dårligere søvn har blant annet blitt forklart med de høye nivåer kortisol som forekommer ved stress (Van Reeth et al., 2000).

Det er videre veletablert at vedvarende belastninger kan skape en tilstand av opplevd energiløshet. Trange tidsfrister, lange arbeidsdager, hyppige nattevakter, og situasjoner som er emosjonelt eller psykologisk belastende har blitt knyttet til fatigue (Bültmann et al., 2002; Åkerstedt et al., 2002), en vedvarende tilstand av tretthet og utmattelse, som forekommer hyppig både i den kliniske og generelle befolkningen (Koht & Sulheim, 2019). Studier finner assosiasjoner mellom opplevd stress, ansenhet og fatigue (Kocalevent et al., 2011), og finner høyere forekomst av fatigue i yrker med høy belastning, eksempelvis blant sykepleiere og leger (Gander et al., 2007; Smith-Miller et al., 2014). Høye nivåer av stress kan sannsynligvis forårsake fatigue, men vi kjenner i liten grad til disse mekanismene (Doerr et al., 2021).

Hodepine og smerter i nakke og rygg er andre plager som har blitt relatert til stress. Blant annet har psykososial belastning blitt tilknyttet kronisk, ikke-spesifikk nakke- og armsmerte (Ortego et al., 2016), muskel- og skjelettsykdom (Smith et al., 2009) og kronisk ryggsmerte (Vachon-Preseau et al., 2013), i tillegg til både

spenningshodepine og migrene (Schramm et al., 2015). Endringer i hippocampus som følge av høye nivåer av glukokortikoider har blitt foreslått som en forårsakende mekanisme (Vachon-Presseau et al., 2013).

De siste tiårs forskning har avdekket sannsynlige mekanismer der stress påvirker hjerneområder, og forklarer det observerte forholdet mellom langvarig/høye stressnivåer og svekkelser i kognitiv prestasjon. Mens mild stress antas å fasilitere kognitiv funksjon, kan både kronisk stress gjennom glukokortikoider, og akutt stress gjennom katekolaminer, ha negativ innvirkning på kognitiv funksjon (Timmermans, 2013). Stress er tilknyttet både svekket verbal, spatial og deklarativ hukommelse (Wolf, 2009; Yaribeygi et al., 2017), gjenhenting av minner (Kuhlmann et al., 2005), arbeids/korttidshukommelse (Shields et al., 2016) og læring og reaksjonstid (Yaribeygi et al., 2017). Glukokortikoider kan i store mengder ha nevrotoksisk effekt, og de observerte kognitive svekkelsene kan forklares som resultat av ødeleggelse av nevroner i relevante hjerneområder, som hippocampus, amygdala og frontal cortex (Lupien et al., 2018; McEwen, 1998). Det har også blitt antydnet at stressmediatorene svekker langtidspotensiering, som påvirker lagring av minner (Yaribeygi et al., 2017).

Videre er sentralnervesystemet og det enteriske nervesystem koblet sammen og påvirker hverandre gjensidig gjennom tarm-hjerne-aksen (Konturek et al., 2011). Dette forklarer det observerte forholdet mellom kronisk stress og ulike plager med mage og matinntak. Gjennom sin påvirkning på bestemte hjerneområder, det parasympatiske system og ulike reseptorer i magen, kan stress påvirke appetitt og fordøyelse, skape inflammasjon i mage-tarmkanalen, og føre til endringer i mage-tarmkanal, for eksempel fremme forstoppelse eller diare (Yaribeygi et al., 2017). Noen studier tyder også på at stress kan gjøre en mer sensitiv for allergiske reaksjoner på mat (Dave, et. Al., 2011).

Interaksjonen mellom sentralnervesystemet, det nevroendokrine system og immunsystemet knytter sammen langvarig stress og svekket immunfunksjon. Forskningsfeltet tyder på at stress både kan føre til økt sårbarhet for sykdom og ulike infeksjoner. Stress kan føre til sykdom gjennom sin negative innvirkning på viktige hormoner i funksjonen til immunsystemet (f.eks. veksthormoner), gjennom svekkede «natural killer» celler, og økt vekst av ondartede celler (Yaribeygi et al., 2017, s. 1063). Atferdsendringer som følge av stress (f.eks. røyking eller mindre søvn) påvirker også immunsystemet, og representerer en annen mulig forklaringsvariabel (O'Connor et al., 2021).

Både langvarig og akutt stress har gjennom noe forskning blitt relatert til endringer i kroppstemperatur. Studier har funnet at akutt stress normalt kan føre til mindre økninger i kroppstemperatur, men at noen få kan oppleve en feberliggende temperaturøkning under eller etter stress (Oka, 2018). Mens akutt stress relateres til økning i kroppstemperatur, har kronisk stress blitt tilknyttet lav kroppstemperatur. Forholdet forklares med prosesser som både involverer SAM- og HPA-aktivering (Nakamura, 2015).

Videre vet vi at akutt stress fører til kortvarige autonome endringer gjennom sympatisk aktivering, deriblant raskere og kortere pust, økt hjerterate, hjertebank, økt blodtrykk og svekket fordøyelse. Noe empiri tyder også på at kronisk stress kan svekke funksjonen til det parasympatiske nervesystem, og føre til autonom ubalanse. Dette kan føre til symptomer som svetting, svimmelhet og problemer med fordøyelse (O'Connor et al., 2021).

Andre mindre fremtredende følger av stress er relatert til urinveissymptomer, som inkontinens, hyppig vannlating og plutselig vannlatingstrang. Studier antyder at kronisk



stress både kan være en forårsakende og opprettholdende faktor for disse symptomene. Det har blitt forklart med at kronisk stress forårsaker et lavt nivå inflammasjon i sentralnervesystemet og nervebaner knyttet til urinblæren, og dermed påvirker blærefunksjon (Chess-Williams et al., 2021).

### **Differensialdiagnostiske implikasjoner**

#### **Momenter til hjelp i den differensialdiagnostiske vurderingen**

Langvarig stress kan knyttes til uspesifikke symptomer av ulik art, som i stor grad kan overlape med kriteriene på CFS/ME, eksempelvis søvnforstyrrelser, fatigue, hodepine, og ulike plager som kognitive svekkelser og autonome forstyrrelser. Det kliniske bildet av CFS/ME er preget av ulike symptomer med varierende alvorlighet, og sykdommen kan sannsynligvis forårsakes og utløses av flere faktorer. Med en såpass stor overlapp i symptom bildet, er muligheten til stede for at pasienter med et mildere symptom bilde får en CFS/ME-diagnose, der plagene egentlig er stressrelaterte, eller at en pasient med mild CFS/ME får diagnosen nevrasteni eller utbrenthet.

Enkelte indikatorer kan imidlertid være til nytte i vurderingen av om plagene er forårsaket av CFS/ME eller stressbelastning. Dette knytter seg både til sykdomsbildet og kjennetegn ved symptomene, den aktuelle belastningen, og hvordan individet håndterer belastningen. Symptomene ved CFS/ME har noen utpregede karakteristika som i mindre grad fremtrer ved andre tilstander. Pasientene kan for det første være preget av en ekstrem og invalidiserende fatigue. Canadakriteriene legger til grunn 50 % reduksjon i aktivitetsnivå som følge av utmattelse, relativt til premorbid aktivitetsnivå. Noen pasienters utmattelse er av den alvorlighetsgrad at de er bundet til hjemmet, og i verste fall fullstendig pleietrengende. I mengden med andre tilstander og kroniske sykdommer (bl.a. kreft, depresjon og leddgikt) skiller CFS/ME seg ut med å føre til større svekkelser i

funksjonsnivå (Helsedirektoratet, 2014, s. 12-13). Det kan tyde på at økt alvorlighet i fatigue gir større belegg for å knytte symptomene til CFS/ME. Carruthers et al. (2003) redegjør videre for typiske smerter hos den enkelte CFS/ME-pasient, som ofte oppstår på uventede tidspunkt og uventede plasser, med variasjoner i hvordan de kommer til uttrykk (f.eks. brennende, stikkende eller sviende). Dette skiller seg fra den typiske stressutløste smerten, som heller synes å kjennetegnes av hodepine og rygg- og nakkesmerter.

Aktivitet er generelt sett assosiert med bedre fysisk og kognitiv prestasjon hos friske personer (Mikkelsen et al., 2017). Hos personer med CFS/ME er selv minimal fysisk, mental eller emosjonell anstrengelse relatert til forverring av symptomer (PEM), og studier finner at dette ledsages av abnormale metabolske, genetiske, immunologiske, nevrofysiologiske og kardiorespiratoriske endringer som ikke forekommer hos friske (Cook et al., 2017). Det er lite empiri på relasjonen mellom PEM og stressbelastninger. Likevel finner forskning for eksempel at anstrengelse ikke ledsages av PEM ved andre tilstander kjennetegnet av blant annet tretthet og muskelsvakhet, som postpoliosyndrom eller MS (Cotler et al., 2018).

PEM synes i økende grad å bli anerkjent som kardinalsymptom, og kan være en sentral differensiering til andre tilstander (Mateo et al., 2020). For eksempel foreslår Institute of Medicine (2015) å omtale CFS/ME som «systemic exertion intolerance disease» (SEID), og retningslinjer og kriterier fra nyere tid legger vekt på PEM som et kjernesymptom (National Institute for Health and Care Excellence, 2021). Utfordringen ved å bruke PEM som holdepunkt for diagnosen ligger imidlertid i symptomets diffuse uttrykk, med store variasjoner innad i pasientgruppen og mellom den enkelte pasientens episoder. Symptomet kan trigges av anstrengelse av ulik grad, oppstå umiddelbart eller opptil flere døgn etter anstrengelse, og vare i én time til flere timer og dager. I de

alvorligste tilfeller kan det vedvare i lengre perioder på måneder eller år (Chu et al., 2018). Forverringen kan gjelde ulike symptomer av ulik intensitet, som utmattelse, smerte, konsentrasjon, søvn og sykdomsfølelse, (Chu et al., 2018). Det kan ha mange uttrykk ettersom det er snakk om en *prosess* av forverring fremfor et distinkt symptom. Dersom det er konsensus om at en slik prosess, selv hvor ulikt den kan komme til uttrykk, betegner noe av hovedutfordringen ved CFS/ME, kan dette være en differensialdiagnostisk markør mellom CFS/ME og stressrelaterte helseplager. Det er likevel behov for ytterligere forskning som kan bidra til en bedre forståelse av fenomenet PEM.

To andre faktorer som kan bidra til å differensiere mellom helseplager som følger av stress og CFS/ME er egenskaper ved belastningen, som intensitet og varighet, og individets evne og mulighet til effektiv håndtering av stressorer. Det er empirisk belegg for å hevde at gjentatt eller kronisk aktivering av kroppens alarmsystem, utløst av stressorer med høyere intensitet eller varighet, har større sannsynlighet for å gi helseplager. Videre er ikke individet bare en passiv mottaker av påvirkning fra omgivelsene, men i stand til å påvirke stress-helseforholdet gjennom mestringsstrategier, eller fraværet av slike (Algorani & Gupta, 2021). U hensiktsmessige mestringsstrategier er i større grad relatert til helseplager, og øker risiko for blant annet utbrenthet (Ilić et al., 2017). Egenskaper ved pasientens opplevde belastninger, samt mestringsstrategier, vil derfor være en nødvendig del av den differensialdiagnostiske vurderingen.

Ut fra denne gjennomgangen er det noen differensialdiagnostiske indikatorer som skiller seg ut. Man kan i større grad anta at det er snakk om CFS/ME ved høyere alvorlighet på fatigue, forverring av symptomer som følge av minimale anstrengelser, og smerter av forskjellige uttrykk med varierende lokalisasjon, fremfor hode-, nakke- og

ryggmerter som typisk ses ved stressbelastninger. Det er derimot større grunn til å anta at plagene er stressrelatert ved stressorer av høy intensitet eller varighet, og ved lavere evne og mulighet til effektiv stressmestring. Dagens retningslinjer tar imidlertid ikke høyde for dette. Det medfører at pasienter som har belastninger som i hovedsak er knyttet til arbeidsliv får en utbrenthetsdiagnose, og de øvrige med andre belastninger får nevrasteni.

### **Implikasjoner for pasienten**

Nasjonal veileder påpeker at disse kan trenge mye av den samme behandlingstilnærmingen som CFS/ME. Samtidig avgjør det diagnostiske utfallet til dels hvilket behandlingstilbud man får. Rehabiliteringsoppholdene og lærings- og mestringskursene utviklet for personer med CFS/ME er i stor grad forbeholdt denne pasientgruppen. Det ser ikke ut til å eksistere noe slikt tilbud til pasienter med nevrasteni eller utbrenthet. Anbefalinger tilknyttet diagnosene er også til dels ulike. Helsedirektoratet (2016) oppfordrer personer med nevrasteni til å være fysisk aktiv og opprettholde normale rutiner, noe som kan føre til symptomforverrelser hos personer med CFS/ME.

Det er flere andre grunner til at diagnose er betydningsfullt. Distinksjonen mellom somatisk og psykiatrisk diagnose kan forstås som at plagene «sitter i kroppen» eller «i hodet». Dette understrekes av at nevrasteni beskrives som subjektivt opplevde symptomer i ICD-10, for eksempel «*klager over økt tretthet*» og «*følelse av kroppslig eller fysisk svakhet*», og symptomene i CFS/ME som faktiske symptomer (WHO, 1999, s. 168-169). Det har betydning for hvordan pasienten tolker egne symptomer, og tenker om sykdommen og seg selv. Minst like viktig er hva vedkommende tror om egen prognose, der noen studier tyder på at bare 10 % av CFS/ME-pasienter oppnår premorbid funksjon (Carruthers et al. 2003, s. 29).

En viktig forskjell mellom CFS/ME og nevrasteni ligger i typen og mengden informasjon tilgjengelig. Et kjapt Google-søk avdekker kilder som beskriver nevrasteni som en historisk og kulturelt betinget diagnose, og «et gammelt navn på CFS/ME» (Lillestøl & Bondevik, 2013). Lite skrives om forekomst, behandling og prognose, som innebærer at både pasient og behandler har tynt kunnskapsgrunnlag å lene seg på. Dette i motsetning til CFS/ME, der det eksisterer et bredt spekter med informasjon fra offentlige instanser som FHI, NHI, helsenorger.no og universitetssykehusene, samt pasient- og brukerorganisasjoner.

Utfordringene ved de diagnostiske uklarhetene er mange, og man kan argumentere for at pasientgruppen som ikke oppfyller kriteriene for CFS/ME ikke blir tilstrekkelig ivaretatt i dagens system. Holmelin (2018) argumenterer for at Norge mangler en diagnose for alvorlige stresstilstander, og viser til Sverige som etter å ha avdekket en drastisk økning i stressrelaterede tilstander som følge av kutt etter den økonomiske krisen, utviklet en ny diagnose – F.43.8A *utmattningssyndrom* (UMS). Egne avdelinger har her blitt opprettet for behandling av tilstanden. Diagnosen overlapper i stor grad med kriteriene for CFS/ME, men antas å være forårsaket av langvarig belastning. I tråd med den nasjonale veilederen kan man anta at en pasient med et slikt sykdomsbilde ville fått diagnosen nevrasteni eller utbrenthet i Norge. En ny diagnostisk kategori som er mer treffende for denne pasientgruppen kan sannsynligvis være til god nytte, og trolig også gagne pasienter med CFS/ME.

### **Konklusjon**

Det er en betydelig overlapp mellom symptomer på CFS/ME og helseplager som følge av stress. Det understrekes at man skal differensiere mellom disse to, men vi mangler gode retningslinjer for hvordan dette skal gjøres det og hva som skal vektlegges.

Forskningsfeltet antyder at alvorlighetsgrad av fatigue, smerter i type og lokalisasjon, PEM, stressbelastningens intensitet og varighet, og pasientens evne og mulighet til effektiv stressmestring, kan være aktuelle momenter i den differensialdiagnostiske vurderingen. Disse kan hjelpe klinikeren til en godt begrunnet differensiering. Imidlertid kan det være problemer med å stille diagnosen F48.0 nevrasteni da det fremstilles som et symptom «i hodet» med «opplevde» symptomer, det er mindre tilgang på oppfølging og behandlingstilbud, og lite tilgjengelig informasjon til pasienten og relevant forskning for helsepersonell.

### Referanseliste

- Almojali, A. I., Almalki, S. A., Alothman, A. S., Masuadi, E. M. & Alaqeel, M. K. (2017). The prevalence and association of stress with sleep quality among medical students. *Journal of epidemiology and global health*, 7(3), 169-174.  
<https://doi.org/10.1016/j.jegh.2017.04.005>
- Algorani, E. B. & Gupta, V. (2021). *Coping Mechanisms*. StatPearls publishing.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559031/>
- Bültmann, U., Kant, I. J., Van den Brandt, P. A. & Kasl, S. V. (2002). Psychosocial work characteristics as risk factors for the onset of fatigue and psychological distress: prospective results from the Maastricht Cohort Study. *Psychological Medicine*, 32(2), 333-345. <https://doi.org/10.1017/s0033291701005098>
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., Bested, A. C., Flor-Henry, P., Joshi, P., Powles, A. C. P., Sherkey, J. A. & van de Sande, M. I. (2003). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1), 7-115.  
[https://doi.org/10.1300/J092v11n01\\_02](https://doi.org/10.1300/J092v11n01_02)
- Chess-Williams, R., McDermott, C., Sellers, D. J., West, E. G. & Mills, K. A. (2021). Chronic psychological stress and lower urinary tract symptoms. *LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms*, 13(4), 414-424.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/luts.12395>
- Chu, L., Valencia, I. J., Garvert, D. W. & Montoya, J. G. (2018). Deconstructing post-exertional malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One*, 13(6), e0197811.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197811>

- Cook, D. B., Light, A. R., Light, K. C., Broderick, G., Shields, M. R., Dougherty, R. J., Meyer, J. D., VanRiper, S., Stegner, A. J., Ellingson, L. D. & Vernon, S. D. (2017). Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, 87-99. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.02.009>
- Cotler, J., Holtzman, C., Dudun, C. & Jason, L. A. (2018). A brief questionnaire to assess post-exertional malaise. *Diagnostics*, 8(3), 66. <https://www.mdpi.com/2075-4418/8/3/66>
- Dave, N. D., Xiang, L., Rehm, K. E. & Marshall, G. D., Jr. (2011). Stress and Allergic Diseases. *Immunology and Allergy Clinics*, 31(1), 55-68. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.009>
- Deumer, U.-S., Varesi, A., Floris, V., Savioli, G., Mantovani, E., López-Carrasco, P., Rosati, G. M., Prasad, S. & Ricevuti, G. (2021). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20), 4786. <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/20/4786>
- Doerr, J. M., Nater, U. M., Feneberg, A. C. & Mewes, R. (2021). Differential associations between fatigue and psychobiological stress measures in women with depression and women with somatic symptom disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 132, 105343. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105343>
- Eglinton, R. & Chung, M. C. (2011). The relationship between posttraumatic stress disorder, illness cognitions, defence styles, fatigue severity and psychological well-being in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Research*, 188(2), 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.04.012>



- Franklin, T. B., Saab, B. J. & Mansuy, I. M. (2012). Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability. *Neuron*, 75(5), 747-761.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Gander, P., Purnell, H., Garden, A. & Woodward, A. (2007). Work patterns and fatigue-related risk among junior doctors. *Occupational and Environmental Medicine*, 64(11), 733-738. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.030916>
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N. & de Lima Umeoka, E. H. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 127.  
<https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>
- Hariri, A. R. & Holmes, A. (2015). Finding translation in stress research. *Nature Neuroscience*, 18(10), 1347-1352. <https://doi.org/10.1038/nn.4111>
- Heim, C., Wagner, D., Maloney, E., Papanicolaou, D. A., Solomon, L., Jones, J. F., Unger, E. R. & Reeves, W. C. (2006). Early adverse experience and risk for Chronic Fatigue Syndrome: Results from a population-based study. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1258-1266.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1258>
- Helland, I. B. & Jost, P. D. (2019, 30.06.2021). CFS/ME hos voksne. Norsk Helseinformatikk. Hentet 29.10.2021 fra  
<https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/nevrologi/tilstander-og-sykdommer/ulike-sykdommer/kronisk-utmattelsessyndrom#>
- Helsedirektoratet. (2014). *Nasjonal veileder. Pasienter med CFS/ME: Utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg.*

<https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonal-veileder-pasienter-med-cfsme-utredning-diagnostikk-behandling-pleie-og-omsorg>

Helsedirektoratet (2016, 23.08.2016). Nevrasteni (P78). Helsedirektoratet

<https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/sykmelderveileder/diagnosespesifikke-anbefalinger-for-sykmelding/psykisk-p/nevrasteni-p78>

Hoel, F., Hoel, A., Pettersen, I. K. N., Rekeland, I. G., Risa, K., Alme, K., Sørland, K., Fosså, A., Lien, K., Herder, I., Thürmer, H. L., Gotaas, M. E., Schäfer, C., Berge, R. K., Sommerfelt, K., Marti, H.-P., Dahl, O., Mella, O., Fluge, Ø. & Tronstad, K. J. (2021). A map of metabolic phenotypes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*, 6(16).  
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.149217>

Holmelin, M. (2018). Er Norge klar for en moderne stressdiagnose? *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 56(4), 284-288.  
<https://psykologtidsskriftet.no/debatt/2018/04/er-norge-klar-en-moderne-stressdiagnose>

Hooper, M. (2007). Myalgic encephalomyelitis: a review with emphasis on key findings in biomedical research. *Journal of Clinical Pathology*, 60(5), 466-471.  
<https://doi.org/10.1136/jcp.2006.042408>

Ilić, I. M., Arandjelović, M., Jovanović, J. M. & Nešić, M. M. (2017). Relationships of work-related psychosocial risks, stress, individual factors and burnout - Questionnaire survey among emergency physicians and nurses. *Medycyna Pracy*, 68(2), 167-178. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.00516>

Institute of Medicine. (2015). *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness* (978-0-309-31689-7). The National Academies

Press. <https://www.nap.edu/catalog/19012/beyond-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome-redefining-an-illness>

Kachikis, A. B. & Breitkopf, C. R. (2012). Predictors of sleep characteristics among women in southeast Texas. *Women's Health Issues*, 22(1), e99-e109.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.whi.2011.07.004>

Kashani, M., Eliasson, A. & Vernalis, M. (2012). Perceived stress correlates with disturbed sleep: A link connecting stress and cardiovascular disease. *Stress*, 15(1), 45-51. <https://doi.org/10.3109/10253890.2011.578266>

Kempke, S., Luyten, P., Claes, S., Van Wambeke, P., Bekaert, P., Goossens, L. & Van Houdenhove, B. (2013). The prevalence and impact of early childhood trauma in Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 47(5), 664-669.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.021>

Kocalevent, R. D., Hinz, A., Brähler, E. & Klapp, B. F. (2011). Determinants of fatigue and stress. *BMC Research Notes*, 4(1), 238. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-238>

Koht, J. & Sulheim, D. (2019, 7. november). Fatigue. I *Store Medisinske Leksikon*.

<https://sml.snl.no/fatigue>

Konturek, P. C., Brzozowski, T. & Konturek, S. J. (2011). Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 62(6), 591-599.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314561/>

Krogstad, H., Loge, J. H., Grotmol, K. S., Kaasa, S., Kiserud, C. E., Salvesen, Ø. & Hjermsstad, M. J. (2020). Symptoms in the general norwegian adult population -

prevalence and associated factors. *BMC Public Health*, 20(1), 988.

<https://doi.org/10.1186/s12889-020-09109-2>

Kuhlmann, S., Piel, M. & Wolf, O. T. (2005). Impaired memory retrieval after psychosocial stress in healthy young men. *Journal of Neuroscience*, 25(11), 2977-2982. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5139-04.2005>

Li, M., Shu, Q., Huang, H., Bo, W., Wang, L. & Wu, H. (2020). Associations of occupational stress, workplace violence, and organizational support on chronic fatigue syndrome among nurses. *Journal of Advanced Nursing*, 76(5), 1151-1161. <https://doi.org/10.1111/jan.14312>

Lian, O. S., & Bondevik, H. (2015). Medical constructions of long-term exhaustion, past and present. *Sociology of Health & Illness*, 37(6), 920-935.

Lidbury, B. A. & Fisher, P. R. (2020). Biomedical insights that inform the diagnosis of ME/CFS. *Diagnostics*, 10(2), 92. <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/2/92>

Lilledalen, G. (2021). Kunnskapsbasert praksis i møte med ME. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 58(6), 520-523.

<https://psykologtidsskriftet.no/debatt/2021/06/kunnskapsbasert-praksis-i-mote-med-me>

Lillestøl, K. & Bondevik, H. (2013). Nevrasteni i Norge 1880-1920. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 6(133), 661-665. <https://tidsskriftet.no/2013/03/medisinsk-historie/nevrasteni-i-norge-1880-1920>

Lupien, S. J., Juster, R.-P., Raymond, C. & Marin, M.-F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 91-105.

<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>

- Mateo, L. J., Chu, L., Stevens, S., Stevens, J., Snell, C. R., Davenport, T. & VanNess, J. M. (2020). Post-exertional symptoms distinguish Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome subjects from healthy controls. *Work*, 66(2), 265-275. <https://doi.org/10.3233/wor-203168>
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/nejm199801153380307>
- McEwen, B. S. (1998). Stress, adaptation, and disease: Allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Science*, 840, 33-44. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McEwen, B. S. (2000). Allostasis and allostatic load: implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 22(2), 108-124. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(99\)00129-3](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(99)00129-3)
- McEwen, B. S. (2018). Redefining neuroendocrinology: Epigenetics of brain-body communication over the life course. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 8-30. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.11.001>
- Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Polenakovic, M., Bosevski, M. & Apostolopoulos, V. (2017). Exercise and mental health. *Maturitas*, 106, 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.09.003>
- Morris, G., Anderson, G. & Maes, M. (2017). Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Hypofunction in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS) as a Consequence of Activated Immune-Inflammatory and Oxidative and Nitrosative Pathways. *Molecular Neurobiology*, 54(9), 6806-6819. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0170-2>

Nakamura, K. (2015). Neural circuit for psychological stress-induced hyperthermia.

*Temperature (Austin)*, 2(3), 352-361.

<https://doi.org/10.1080/23328940.2015.1070944>

National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>

O'Connor, D. B., Thayer, J. F. & Vedhara, K. (2021). Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology*, 72, 663-688.

<https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>

Oka, T. (2018). Chapter 35 - Stress-induced hyperthermia and hypothermia. I A. A.

Romanovsky (Red.), *Handbook of Clinical Neurology* (Bd. 157, s. 599-621).

Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64074-1.00035-5>

Ortego, G., Villafañe, J. H., Doménech-García, V., Berjano, P., Bertozzi, L. & Herrero, P. (2016). Is there a relationship between psychological stress or anxiety and chronic nonspecific neck-arm pain in adults? A systematic review and meta-analysis.

*Journal of Psychosomatic Research*, 90, 70-81.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.09.006>

Royal College of Physicians (2021, 29.10.21). *Medical leaders sign joint statement in response to NICE guidance on ME/CFS*.

<https://www.rcplondon.ac.uk/news/medical-leaders-sign-joint-statement-response-nice-guidance-mecfs>

- Schramm, S. H., Moebus, S., Lehmann, N., Galli, U., Obermann, M., Bock, E., Yoon, M.-S., Diener, H.-C. & Katsarava, Z. (2015). The association between stress and headache: A longitudinal population-based study. *Cephalalgia*, 35(10), 853-863. <https://doi.org/10.1177/0333102414563087>
- Shields, G. S., Sazma, M. A. & Yonelinas, A. P. (2016). The effects of acute stress on core executive functions: A meta-analysis and comparison with cortisol. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 68, 651-668. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.06.038>
- Smith, D. R., Leggat, P. A. & Speare, R. (2009). Musculoskeletal disorders and psychosocial risk factors among veterinarians in Queensland, Australia. *Australian veterinary journal*, 87(7), 260-265. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2009.00435.x>
- Smith, S. M. & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 383-395. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
- Smith-Miller, C. A., Shaw-Kokot, J., Curro, B. & Jones, C. B. (2014). An Integrative Review: Fatigue Among Nurses in Acute Care Settings. *JONA: The Journal of Nursing Administration*, 44(9), 487-494. <https://doi.org/10.1097/nna.0000000000000104>
- Sotzny, F., Blanco, J., Capelli, E., Castro-Marrero, J., Steiner, S., Murovska, M. & Scheibenbogen, C. (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 17(6), 601-609. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009>
- Taylor, S. E. (2012). *Health Psychology* (8. utg.). McGraw-Hill.

- Timmermans, W., Xiong, H., Hoogenraad, C. C. & Krugers, H. J. (2013). Stress and excitatory synapses: From health to disease. *Neuroscience*, 248, 626-636.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.05.043>
- Tomas, C., Newton, J. & Watson, S. (2013). A review of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome. *International Scholarly Research Notices*, 2013. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4045534/>
- Vachon-Preseau, E., Roy, M., Martel, M.-O., Caron, E., Marin, M.-F., Chen, J., Albouy, G., Plante, I., Sullivan, M. J., Lupien, S. J. & Rainville, P. (2013). The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. *Brain*, 136(3), 815-827.  
<https://doi.org/10.1093/brain/aws371>
- Van Den Eede, F., Moorkens, G., Van Houdenhove, B., Cosyns, P. & Claes, S. J. (2007). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Chronic Fatigue Syndrome. *Neuropsychobiology*, 55(2), 112-120. <https://doi.org/10.1159/000104468>
- Van Reeth, O., Weibel, L., Spiegel, K., Leproult, R., Dugovic, C. & Maccari, S. (2000). Physiology of sleep (Review)—Interactions between stress and sleep: from basic research to clinical situations. *Sleep Medicine Reviews*, 4(2), 201-219.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1053/smr.1999.0097>
- World Health Organization. (1999). *ICD-10: Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser; Kliniske beskrivelser og diagnostiske retningslinjer*. Gyldendal Norsk Forlag AS 2000.
- Wolf, O. T. (2009). Stress and memory in humans: Twelve years of progress? *Brain Research*, 1293, 142-154. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.04.013>



Wyller, B. V., Bjørneklett, A., Brubakk, O., Festvåg, L., Malt, I. F. U., Malterud, K., Nyland, H., Rambøl, H., Stubhaug, B. & Larun, L. (2006). *Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME)*. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten.

[https://hvlopen.brage.unit.no/hvlopen-xmlui/bitstream/handle/11250/2599090/K\\_Rapport\\_2006\\_09\\_CFS\\_ME.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://hvlopen.brage.unit.no/hvlopen-xmlui/bitstream/handle/11250/2599090/K_Rapport_2006_09_CFS_ME.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

Yaribeygi, H., Panahi, Y., Sahraei, H., Johnston, T. P. & Sahebkar, A. (2017). The impact of stress on body function: A review. *Excli Journal*, 16, 1057-1072.

<https://doi.org/10.17179/excli2017-480>

Åkerstedt, T., Fredlund, P., Gillberg, M. & Jansson, B. (2002). Work load and work hours in relation to disturbed sleep and fatigue in a large representative sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(1), 585-588.

[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00447-6](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00447-6)

## Appendix

**Tabell 1**

*Canadakriterierene: Hoved- og tilleggskriterier etter Carruthers et al. (2003)*

<b>Hovedkriterier</b>	
<i>Alle skal være oppfylt</i>	Utmattelse (fysisk og psykisk) som reduserer aktivitetsnivået med 50 % eller mer
	Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og/eller utmattelse med lang restitusjonstid (24 timer eller mer) (PEM)
	Søvnforstyrrelser, forstyrret døgnrytme, problemer med innsoving, forstyrret søvnlengde og -mønster
	Smerte, muskel/leddsmerter, ofte migrerende, hodepine av ny karakter*
<b>Tilleggskriterier</b>	
Nevrologiske/kognitive utfall  <i>To eller flere symptomer skal være til stede</i>	Forvirret
	Svekket konsentrasjon og korttidshukommelse
	Desorientert
	Vansker med å bearbeide informasjon
	Problemer med å kategorisere informasjon og finne ord
	Sanseforstyrrelser
<i>Minst ett symptom fra to av følgende kategorier</i>	

Nevroendokrine utfall	Forstyrret termostabilitet, intoleranse for ekstrem hete og kulde**, markert vektendring, tap av adaptasjonsevne, forverring av symptomer ved stress/belastninger
Autonome utfall	Blodtrykksfall, hjertebank, ørhet, ekstrem blekhet, kvalme og irritabel tarm, blæreforstyrrelser, skjelvinger, kortpustethet ved anstrengelser
Immunologiske utfall	Ømme lymfeknuter, sår hals, influensafølelse, generell sykdomsfølelse, overfølsomhet for mat, medisiner og/eller kjemikalier
Sykdommen vedvarer i minst 6 måneder. Den skal ha en klar identifiserbar begynnelse, selv om den kan være gradvis.	
CFS/ME utelukkes der det foreligger pågående sykdomsprosesser, inkludert primære psykiatriske lidelser og rusmisbruk, som kan forklare de fleste symptomene på utmattelse, primære søvnforstyrrelser, smerte og kognitive forstyrrelser.	
<p>* Det er et lite antall pasienter som ikke opplever smerte eller søvnforstyrrelser, men ingen annen diagnose passer. Diagnosen CFS/ME kan overveies om pasientgruppen har fått kronisk utmattelse etter infeksjon.</p> <p>** Oversatt fra «intolerance of extremes of heat and cold».</p>	



