

Metodologiska problem i studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning för behandling av ME/CFS

Kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning rekommenderas ibland som terapi vid ME/CFS utifrån en behandlingsmodell som går ut på att ändra patienternas tankar om sjukdomen och låta dem träna sig friska. Det finns studier som gör anspråk på positiva behandlingsresultat, men de har allvarliga metodologiska brister. Det saknas objektiva data och patientgruppen är otydligt definierad. Negativa fysiologiska konsekvenser är påvisade i andra studier och oberoende utvärderingar av patientorganisationer bekräftar de negativa konsekvenserna. Patienter med ME/CFS bör därför avrådas från kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning enligt denna modell.

Inledning

ME/CFS – ibland även kallat kroniskt trötthetssyndrom – är en svårt funktionsnedsättande sjukdom [1]. Den klassificeras sedan 1969 som en neurologisk sjukdom av Världshälsoorganisationen (WHO) [2]. Etiologi och patogenes är okända, men man har påvisat immunologiska och autonoma störningar, neuroendokrin dysreglering, avvikelser i hjärnan och i mitokondriernas funktion samt kognitiv funktionsnedsättning hos ME/CFS-patienter [3].

Det finns ingen effektiv behandling för sjukdomen. Under 1990-talet lade en grupp brittiska konsultationspsykiatriker – den så kallade Oxfordskolan – fram hypotesen att ME/CFS-patienter feltolkar kroppens signaler. Patienternas felaktiga inställning ändras genom att de behandlas med kognitiv beteendeterapi (KBT). Denna terapi kombineras ofta med gradvis ökad träning (*Graded Exercise Therapy*, GET), som innebär att patienterna ökar sin aktivitetsnivå enligt ett förutbestämt schema för att träna sig friska. GET skall inte blandas ihop med *spacing*, som innebär att patienten lär sig balansera vila och aktivitet och lyssna på kroppens signaler.

Det har publicerats ett flertal studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning för ME/CFS-patienter, t.ex. den brittiska PACE-studien från 2011 [4], som väckte stor medial uppmärksamhet. Resultaten har inte varit entydiga, men flera av studierna gör anspråk på positiva behandlingsresultat. Studierna har dock haft allvarliga metodologiska brister och har kritiserats hårt av forskare, läkare och patientorganisationer [5–12]. Den här artikeln ger en översikt över de metodologiska problemen och visar att KBT och GET enligt Oxfordmodellen inte har någon positiv effekt vid ME/CFS, utan tvärtom ofta leder till en försämring för patienterna.

Brist på objektiva data i studier

Behandlingsresultatet i de studier som gjorts med kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning har normalt utvärderats med formulär, där patienterna själva rapporterar hur de mår enligt en förutbestämd skala [4]. Det är väl känt att det finns en placeboeffekt vid subjektiv rapportering. Placeboeffekten har flera orsaker, men påverkas bland annat av försöksledarens attityder. Den systematiska avvikelserna kan därför förväntas vara stor vid kognitiv beteendeterapi enligt Oxfordmodellen, eftersom behandlingen går ut på att övertyga patienterna om att metoden fungerar.

Dubbelblindtester är inte möjliga vid psykologisk intervention, men patienternas aktivitetsnivå kan mätas med en så kallad aktometer, en apparat stor som ett armbandsur som fästs på handled eller vrist. Det är viktigt att aktiviteten mäts kontinuerligt över tid, eftersom ME/CFS-patienter tenderar att kompensera ökad aktivitet inom ett område genom att dra ner på andra aktiviteter. I de flesta studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning som publicerats har man avstått från att göra objektiva mätningar av aktivitetsnivån före och efter behandling. Detta gör det svårt att bedöma hur patienternas funktionsnivå påverkats.

Objektiva mätningar har bara presenterats vid två tillfällen. I den ena av dessa studier gjorde en holländsk grupp en genomgång av tre tidigare studier av kognitiv beteendeterapi och samlade in mätdata från aktometrar i efterhand. Analysen visade att ingen objektiv ökning av patienternas aktivitetsnivå förelåg, trots att de rappor-

terat en subjektiv minskning av tröttheten i formulären [13]. I en annan publikation jämfördes neuropsykologiska testresultat före och efter behandling med KBT. Den självrapporterade kognitiva funktionsnedsättningen minskade vid KBT, men de objektiva testresultaten förblev oförändrade [14].

Det har gjorts ansatser i en del studier att utvärdera behandlingsresultaten av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning på ett mer objektivet sätt, men åtgärderna har varit otillräckliga. I den brittiska PACE-studien mätte man hur långt patienter klarade av att gå på sex minuter, och man kunde påvisa en blygsam ökning för KBT- och GET-gruppen [4]. Gångtestet är dock ett trubbigt mått på objektiv förbättring, eftersom det inte går att kontrollera hur mycket patienterna anstränger sig. Den totala aktivitetsnivån registrerades heller inte med aktometrar, så man kan inte avgöra om patienternas generella funktionsnivå förbättrades. I en holländsk studie av internetbaserad KBT för ungdomar registrerades skolnärvaron [15]. Man mätte dock inte studieresultaten och kontrollerade heller inte om den ökade närvaron kompenseras genom att dra ner på andra aktiviteter. Det går därför inte att dra några säkra slutsatser om huruvida patienternas funktionsnivå förbättrades.

Slutresultatet av gångtestet i PACE var i genomsnitt 354 m för dem som genomgått KBT och 379 m för dem som följt GET-programmet. Det bör påpekas att detta ligger långt ifrån den reversering av tillståndet som försöksledarna hävdade är möjlig. Som jämförelse kan nämnas att en frisk person klarar av cirka 600 m i ett gångtest. Gränsvärdet för att det skall vara motiverat med transplantation för en lungsjuk person är 400 m [16], och i en amerikansk studie av äldre personer med kroniska hjärtproblem hade den svårast sjuka gruppen ett resultat på 402 m [17].

Oklara patientgrupper

Ett annat problem är att diagnoskriterierna och därmed den utvalda patientgruppen har varit otydlig i många studier. Centres for Disease Control and Prevention (CDC) publicerade de första kriterierna för kroniskt trötthetssyndrom 1988 efter en epidemi i Lake Tahoe och införde begreppet Chronic Fatigue Syndrome (CFS) [18]. Kriterierna uppdaterades 1994 [19], och denna kriterieuppsättning – ibland kallade ”Fukudakriterierna” efter förstaförfattaren – är den mest använda i forskningsartiklar om ME/CFS. Sjukdomen betraktas här inte bara som en form av långvarig trötthet. Patienterna måste utöver långvarig trötthet uppfylla ytterligare fyra symptom ur en lista på åtta symptom av neurologisk och immunologisk karaktär.

Oxfordskolan publicerade 1991 egna kriterier, trots att namnet CFS redan var upptaget. De så kallade Oxfordkriterierna kräver bara långvarig svår trötthet [20], även om patienterna kan ha andra symptom. Därmed beskrivs en större och mycket mer heterogen patientgrupp än med Fukudakriterierna. Bland annat ingår många patienter med psykiatriska diagnoser.

En expertkommitté utarbetade 2003 på uppdrag av Health Canada ett konsensusdokument om ME/CFS och publicerade i samband med detta en ny och mer strikt kriterieuppsättning, som kommit att kallas ”de kanadensiska konsensuskriterierna” eller kort och gott ”Kanadakriterierna” [21]. Ambitionen var att definiera en mer homogen patientgrupp. Bland annat lyfte man fram *post exertional malaise* (”ansträngningsutlöst försämring”) som ett obligatoriskt symptom. Utöver det måste patienter-

na uppvisa en lång rad neurologiska, immunologiska och endokrina symptom. Denna kriterieuppsättning används av den internationella forskar- och läkarorganisationen IACFS/ME [3] och rekommenderas av de flesta biomedicinska forskare i fältet.

Utvärdering och jämförelser av behandlingsstudier av ME/CFS har försvårats, inte bara av de många olika kriterieuppsättningarna, utan också av att många författare har ”operationaliserat” diagnoskriterierna. Operationalisering innebär normalt att man uttolkar olika abstrakta formuleringar, så att man kan tillämpa en instruktion praktiskt i ett aktuellt försök. I många behandlingsstudier med KBT/GET har man tänjt på begreppet och ändrat eller tagit bort en del av de villkor som måste uppfyllas, så att det uppstår osäkerhet om resultaten verkligen återspeglar den utvalda kriteriegruppen.

De flesta inledande studierna av KBT/GET gjordes med Oxfordkriterierna [22] eller med operationaliserade Fukudakriterier [23]. På senare tid har det även kommit studier som använt de kompletta Fukudakriterierna [24]. Det är oklart om resultaten för en stor heterogen patientgrupp också kan antas gälla för en striktare definierad grupp, till exempel de som uppfyller Kanadakriterierna. En studie från den brittiska primärvården visade att utsikten till positivt behandlingsresultat av KBT och GET vid långvarig trötthet kraftigt minskade, om patienterna uppfyllde kriterierna för ME/CFS (i det här fallet Fukudakriterierna) [25].

I PACE-studien användes Oxfordkriterierna, men vid sidan av detta gjorde man en jämförelse av resultaten för patienter som samtidigt uppfyllde de så kallade Londonkriterierna [26] och Reeveskriterierna [27]. Tyvärr är det svårt att dra några bra slutsatser från denna jämförelse, dels eftersom enbart subjektiva resultat fanns att tillgå och dels eftersom den mest strikta definitionen (Kanakakriterierna) inte ingick.

Fysiologiska störningar tyder på försämring efter ansträngning

Det finns en rad studier som tyder på att ansträngning kan utlösa en försämring av patienter med ME/CFS. Ett forskarlag i USA lett av Christopher Snell har studerat syreupptagningen hos ME/CFS-patienter vid upprepade ansträngningstester. Testerna har genomförts med 24 timmars mellanrum. Under det första testet uppvisade patienterna normala värden, medan de vid test två till skillnad mot kontrollpersoner uppvisade klart reducerad syreupptagningsförmåga, både vid maximalt upptag (VO₂ max) och vid mjölksyratröskeln [28]. Dessa forskningsresultat ligger helt i linje med den ansträngningsutlösta försämring som patienter ofta klagat över, och som är ett obligatoriskt symptom enligt Kanadakriterierna. Liknande resultat har nyligen publicerats av en annan amerikansk grupp under ledning av Betsy Keller [29].

Mycket tyder på att det är det aeroba energisystemet som fungerar dåligt vid ME/CFS och som försämras efter träning [30]. Patienterna bör särskilt undvika en ”syreskuld”. Den gradvis ökade träning som Oxfordskolan förespråkar är aerob. Resultaten från Snells grupp understryker vikten av att skilja mellan olika typer av kronisk trötthet. Trötta patienter med primär depression förbättras av aerob träning. Patienter med ME/CFS försämras, och om de dessutom har sekundär depression blir de sämre även i sin depression [30].

En amerikansk studie har påvisat ändringar i genuttrycket hos ME/CFS-patienter under 48 timmar efter träning [31]. En brittisk studie har påvisat förhöjda halter av det inflammatoriska cytokinet TNF- α (tumörnekrosfaktor α) vid två mättillfällen, tre timmar och tre dagar efter träning [32].

Patientutvärderingar visar på problem med KBT och GET

Patientorganisationer har under lång tid utvärderat olika behandlingsformer i enkäter. Det finns data tillgängliga från tio oberoende undersökningar genomförda i fyra olika länder med fler än 13700 patientsvar [33,34]. Enkäterna bekräftar att gradvis ökad träning medför en stor risk för försämring. Fler än 4600 patienter hade provat på denna behandlingsform och sammanlagt 52 % rapporterade att de mätte sämre.

Den största undersökningen genomfördes av *The ME Association* i Storbritannien. I jämförelsen mellan olika terapier uppvisade gradvis ökad träning den näst lägsta andelen patienter som upplevt en förbättring och den högsta andelen som upplevt en försämring [35]. Drygt 56 % av patienterna blev sämre av behandlingen, och 33 % uppgav att de blivit mycket sämre. Både vid gradvis ökad träning och vid kognitiv beteendeterapi uppgav en lägre andel av patienterna att de förbättrats och en högre andel att de försämrats än vid behandling med homeopati. Homeopati betraktas idag som en pseudovetenskap, och behandlingsresultaten för denna metod ger därför en fingervisning om vilken nivå placeboeffekten ligger på. Samma mönster gick igen i en norsk patientundersökning [34].

I PACE-studien undersökte man risken för försämring vid gradvis ökad träning. Inga återfall rapporterades och författarna drog slutsatsen att behandlingen är säker. Detta resultat står i skarp kontrast till alla patientundersökningar. Det går dock inte att avgöra om patienterna ökade sin aktivitetsnivå enligt protokollet i PACE, eftersom aktometrar inte användes. Gångtestet visade att patienterna klarade av att gå 379 m på sex minuter, vilket ligger långt ifrån målet att träna sig frisk. Om aktivitetsnivån är högre, kommer risken för bakslag att öka. Detta kan förklara varför gradvis ökad träning så ofta leder till försämring när det omsätts i praktiken. Slutsatsen att gradvis ökad träning är en säker behandling är därför tvivelaktig.

Den underliggande teorin saknar vetenskapligt stöd

Oxfordskolans behandlingsmodell bygger på två grundläggande hypoteser, *fear avoidance theory* och *deconditioning and exercise intolerance theory*. Den första hypotesen utgår från att patienterna är rädda för aktivitet och undviker ansträngning, och att detta beteendemönster vidmakthåller symptomen. Den andra hypotesen utgår från att patienternas dåliga kondition till följd av den låga aktiviteten orsakar symptom. Tillståndet kan reverseras genom att patienten ändrar sitt tanke- och beteendemönster [4].

Dessa hypoteser förefaller tveksamma redan vid en första anblick. Den antagna aktivitetsfobin stämmer dåligt överens med de push-crash-cykler som både patienter och läkare vittnar om [36]. Patienter som återhämtat sig från en försämring blir aktiva (*push*), vilket leder till en ny ansträngningsutlöst försämring (*crash*), och så småningom en ny återhämtning och så vidare. Om bristande kondition skulle leda

till ME/CFS-symptom som man antar i den andra hypotesen, borde motsvarande symptom observeras hos personer som är inaktiva av andra skäl, till exempel personer som är gipsade under lång tid eller fångar i isoleringsceller. Ingen reversering av ME/CFS genom ändrade tankar har heller kunnat påvisas, vare sig i PACE eller i någon annan studie. Hypoteserna motsägs således av förespråkarnas egna forskningsresultat.

Oxfordskolan har heller inte lyckats ge en teoretisk grund för sina antaganden, även om det har gjorts flera försök. Vercoulen m.fl. publicerade en strukturekvationsmodell för ME/CFS och drog slutsatsen att beteendemässiga och kognitiva faktorer bidrar till att vidmakthålla sjukdomen [37]. Detta är dock en feltolkning av resultaten. Strukturekvationsmodeller kan användas för att testa kausala antaganden, men inte för att validera kausala slutsatser [38]. Det går inte att avgöra vilka av de biologiska, beteendemässiga och kognitiva faktorerna vid ME/CFS som är orsak och verkan utan att först ha en förståelse av bakomliggande mekanismer, något som inte förmedlas av modellen. Dessutom använde Vercoulen en heterogen patientgrupp. När resultaten skulle reproduceras av andra forskare, stämde modellen dåligt för patienter med ME/CFS, men bra för patienter med depression [39]. Harvey och Wesley har publicerat en ”modell för att förstå etiologin för CFS” [40]. Modellen utgörs av en figur som visar hur olika faktorer interagerar med varandra vid ME/CFS, men författarna beskriver inte några bakomliggande mekanismer och förklarar inte hur man avgör vad som är orsak och verkan i en interaktion. Denna ”modell” utgör därför inte en förklaringsmodell i vetenskaplig mening, utan är bara ett diagram över ogrundade antaganden av författarna.

Slutsatser

Det har publicerats ett antal studier av kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning enligt Oxfordmodellen för patienter med ME/CFS, och en del av studierna hävdar att detta ger en måttlig men statistiskt signifikant förbättring. Väger man samman evidensen, finns det dock goda skäl att ifrågasätta behandlingsnyttan med metoderna och att uppmärksamma risken för skador. Inga objektiva förbättringar har påvisats i någon av studierna. De enda objektiva utvärderingar som har gjorts av KBT pekar på att aktivitetsnivån och den neuropsykologiska funktionsnivån inte har förbättrats. Patientgruppen har varit ottydligt definierad i många studier. Det är högst oklart om undersökningar av patienter med allmän långvarig trötthet också är representativa för patienter med neurologiska, immunologiska och endokrina symptom vid sidan av tröttheten.

Man har påvisat fördröjda fysiologiska avvikelser hos ME/CFS-patienter efter ansträngning, till exempel förändringar i genuttrycket och försämrad syreupptagning. Detta bekräftas av resultaten från omfattande oberoende patientundersökningar, som visar att en stor andel patienter har blivit försämrade – vid gradvis ökad träning fler än hälften. Andelen patienter som har upplevt en förbättring ligger i nivå med den förväntade placeboeffekten.

Det finns inget teoretiskt stöd för kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning enligt Oxfordmodellen. De underliggande antagandena motsägs av förespråkarnas egna forskningsresultat.

Behandlingsnyttan för ME/CFS-patienter med kognitiv beteendeterapi och gradvis ökad träning enligt Oxfordmodellen kan därför inte anses vara evidensbaserad, och risken för negativa effekter innebär att sjukvården bör avråda patienter och läkare från dessa behandlingsformer. Patienterna bör dock stimuleras till fysisk aktivitet i den mån som sjukdomen tillåter, till exempel genom att använda pacing för att hitta en balans mellan aktivitet och vila. Kognitiv beteendeterapi som går ut på att lära patienterna att leva med en svår sjukdom kan också vara till hjälp i många fall.

Inga av de metodologiska brister som diskuterats ovan brukar komma fram vid litteraturoversikter eller Cochranesammanställningar. Hälsovårdsmyndigheter som gör kunskapsöversikter utgår i regel från sådana sammanfattningar, och de blir därför ofta missvisande. Det är viktigt att ha tillgång till biomedicinsk expertis, som kritiskt kan granska originalarbetena.

Referenser

1. Centres for Disease Control and Prevention (2010). "Chronic Fatigue Syndrome" [Hämtad 140706]. <http://www.cdc.gov/cfs/symptoms/>.
2. The World Health Organisation (2010). "International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision" [Hämtad 140610]. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/G93.3>.
3. IACFS/ME (2014). "Primer for Clinical Practitioners" [Hämtad 140610]. <http://www.iacfsme.org/LinkClick.aspx?fileticket=Pil0KeDIc2M%3d&tabid=509>.
4. P.D. White *et al.* (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*, vol. 377, pp. 611–90.
5. M. Williams (2009). "Statement of Concern about CBT/GET provided for the High Court Judicial Review of February 2009" [Hämtad 140706]. <http://www.investinme.org/Article-361%20Statements%20of%20Concern%20-%20CBT-GET%20JR%20Feb09.htm>.
6. F.N.M. Twisk and M. Maes (2009). A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuroendocrinology Letters*, vol. 30, pp. 284–99.
7. The ME Association (2011). "ME Association press statement about the results of the PACE study" [Hämtad 140706]. <http://www.meassociation.org.uk/2011/02/me-association-press-statement-on-the-pace-trial-results/>.
8. J.T. Mitchell (2011). The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, vol. 377, p. 1831.
9. B. Stouten, E.M. Goudsmit, and N. Riley (2011). The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, vol. 377, p. 1832–3.
10. T. Kindlon (2011). The PACE trial in chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, vol. 377, p. 1833.
11. A. Chaudhuri (2001). Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, vol. 358, p. 238.
12. R.C.W. Vermeulen, H.R. Scholte, and P.D. Bezemer (2001). Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome. *The Lancet*, vol. 358, p. 238.

13. J.F. Wiborg, H. Knoop, M. Stulemeijer, J.B. Prins, and G. Bleijenberg (2010). How does cognitive behaviour therapy reduce fatigue in patients with chronic fatigue syndrome? The role of physical activity. *Psychological Medicine*, vol. 40, pp. 1281–7.
14. H. Knoop, J.B. Prins, M. Stulemeijer, J.W. van der Meer, and G. Bleijenberg (2007). The effect of cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome on self-reported cognitive impairments and neuropsychological test performance. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, vol. 78, pp. 434–6.
15. S.L. Nijhof, G. Bleijenberg, C.S. Uiterwaal, J.L. Kimpfen, and E.M. van de Putte (2012). Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet*, vol. 379, pp. 1412–8.
16. A. Kadikar, J. Maurer, and S. Kesten (1997). The Six-Minute Walk Test: a guide to assessment for lung transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, vol. 16, pp. 313–9.
17. D.P. Lipkin, A.J. Scriven, T. Crake, and P.A. Poole-Wilson (1986). Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *British Medical Journal*, vol. 292, pp. 653–5.
18. G.P. Holmes *et al.* (1988). Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Annals of Internal Medicine*, vol. 108, pp. 387–9.
19. K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie, M.C. Sharpe, J.G. Dobbins, and A. Komaroff (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Group. *Annals of Internal Medicine*, vol. 121, pp. 953–9.
20. M.C. Sharpe *et al.* (1991). A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine*, vol. 84, pp. 118–21.
21. B.M. Carruthers *et al.* (2003). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, vol. 11, pp. 7–114.
22. M. Sharpe *et al.* (1996). Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *British Medical Journal*, vol. 312, pp 22–6.
23. J.B. Prins, G. Bleijenberg, E. Bazelmans, L.D. Elving, T.M. de Boo, J.L. Severens, G.J. van der Wilt, P. Spinhoven, and J.W.M. van der Meer (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *The Lancet*, vol. 357, pp. 841–7.
24. M. Núñez, J. Fernández-Solà, E. Núñez, J.M. Fernández-Huerta, T. Godás-Sieso, and E. Gomez-Gil (2011). Health-related quality of life in patients with chronic fatigue syndrome: group cognitive behavioural therapy and graded exercise versus usual treatment. A randomised controlled trial with 1 year of follow-up. *Clinical Rheumatology*, vol. 30, pp. 381–9.
25. L. Darbishire, P. Seed, and L. Ridsdale (2005). Predictors of outcome following treatment for chronic fatigue. *The British Journal of Psychiatry*, vol. 186, pp. 180–1.
26. D.A.J. Tyrrell (1994). Report from the National Task Force on Chronic Fatigue Syndrome (CFS), Post Viral Fatigue Syndrome (PVFS) and Myalgic Encephalomyelitis (ME). Westcare: Bristol.
27. W.C. Reeves, A. Lloyd, S.D. Vernon, N. Klimas, L.A. Jason, G. Bleijenberg, B. Evengård, P.D. White, R. Nisenbaum, and E.R. Unger (2003). Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue research case definition and recommendations for resolution. *BioMed Central Health Services Research*, vol. 3: 25.

28. C.R. Snell, S.R. Stevens, and T.E. Davenport (2013). Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements to Identify Individuals with Chronic Fatigue Syndrome. *Physical Therapy*, vol. 93, pp. 1484–92.
29. B.A. Keller, J.L. Pryor, and L. Giloteaux (2014). Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO₂ peak indicates functional impairment. *Journal of Translational Medicine*, vol. 12, pp. 104–13.
30. J.M. VanNess (2014). “A Realistic Approach to Exercise and Rehabilitation in ME/CFS”, in *Exercise and ME/CFS: the evidence*, at Bristol Watershed, February 5th, 2014 [Hämtad 140707]. https://www.youtube.com/watch?v=q_cnva7zyKM.
31. A.R. Light, L. Bateman, D. Jo, R.W. Hughen, T.A. Vanhaitsma, A.T. White, and K.C. Light (2011). Gene expression alterations at baseline following moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Journal of Internal Medicine*, vol. 271, pp. 64–81.
32. P.D. White, K.E. Nye, A.J. Pinching, T.M. Yap, N. Power, V. Vleck, D.J. Bentley, J.M. Thomas, M. Buckland, and J.M. Parkin (2004). Immunological Changes After Both Exercise and Activity in Chronic Fatigue Syndrome: A Pilot Study. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, vol. 12, pp. 51–66.
33. T. Kindlon (2011). “Reporting of Harms Associated with Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioural Therapy in Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome” [Hämtad 140529]. <http://www.iacfsme.org/LinkClick.aspx?fileticket=Rd2tIJ0oHqk%3D&>.
34. G.J. Bringsli, A. Gilje, and B.K. Getz Wold (2013). “ME-syke i Norge – fortsatt bortgjemt?” [Hämtad 140526]. <http://me-foreningen.com/meforeningen/innhold/div/2013/05/ME-foreningens-Brukerunders%C3%B8kelse-ME-syke-i-Norge-Fortsatt-bortgjemt-12-mai-2013.pdf>.
35. The ME Association (2010). “Managing my M.E. What people with ME/CFS and their carers want from the UK’s health and social services” [Hämtad 140529]. <http://www.meassociation.org.uk/wp-content/uploads/2010/09/2010-survey-report-lore10.pdf>.
36. J. Spotila (2010). “Post-Exertional Malaise in Chronic Fatigue Syndrom” [Hämtad 140913]. <http://solvecfs.org/wp-content/uploads/2013/10/pem-series.pdf>.
37. J.H.M.M. Vercoulen, C.M.A. Swanink, J.M.D. Galama, J.F.M. Fennis, P.H.J. Jongen, O.R. Hommes, J.W.M. Van Der Meer, and G. Bleijenberg (1998). The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: Development of a model. *Journal of Psychosomatic Research*, vol. 45, pp. 507–17.
38. T.N. Beran and C. Violato (2010). Structural equation modeling in medical research: a primer. *BioMed Central Research Notes*, vol. 3: 267.
39. S. Song and L.A. Jason (2005). A population-based study of chronic fatigue syndrome (CFS) experienced in differing patient groups: An effort to replicate Vercoulen et al.’s model of CFS. *Journal of Mental Health*, vol. 14, pp. 277–89.
40. S.B. Harvey and S. Wessely (2009). Chronic fatigue syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BioMed Central Medicine*, vol. 7: 58.