

Mathias Kvam

# Hvordan påvirker smerte utfallet på kognitiv adferdsterapibehandling hos CFS/ME pasienter?

Masteroppgave i Psykologi – studieretning læring – hjerne, atferd, omgivelser

Veileder: Tore C. Stiles

Medveileder: Tormod Landmark

Juni 2021



Mathias Kvam

# **Hvordan påvirker smerte utfallet på kognitiv adferdsterapibehandling hos CFS/ME pasienter?**

Masteroppgave i Psykologi – studieretning læring – hjerne, atferd,  
omgivelser

Veileder: Tore C. Stiles

Medveileder: Tormod Landmark

Juni 2021

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet  
Fakultet for samfunns- og utdanningsvitenskap  
Institutt for psykologi



Kunnskap for en bedre verden



## Forord

På masteroppgaven har jeg arbeidet med empiriske data fra en randomisert kontrollstudie som ser på ulike behandlingsmetoder for CFS/ME. Jeg har fått en introduksjon til forskningsprosjektet, samt en forklaring på hvordan nye behandlingsmetoder tilpasses individuelle CFS/ME pasienter av professor Tore C. Stiles, grunnleggeren av Coperiosenteret. Coperiosenteret driver blant annet med utredning og behandling av CFS/ME pasienter, samt forskning og utvikling på nye behandlingsmetoder. Jeg har fått hjelp av førsteamanuensis Tormod Landmark til å sette meg inn i et datasett, der han har hjulpet meg å forstå forskjellen på opp og ned i analysene, samt kommet med konstruktive forslag til hvordan resultatene best kan presenteres. NTNU har bistått ved å opprette kontakt mellom meg og veilederne, slik at et samarbeid kunne finne sted. I min masteroppgave fokuserte jeg på faktorer som kunne lede til svakere behandlingsutfall av kognitiv adferdsterapi rettet mot CFS/ME pasienter. Veilederne gav råd og støtte til valg av variabler, men det endelige valget fikk jeg ta selv. Den teoretiske bakgrunnen jeg ønsket å bruke i masteroppgaven har vært valgfri, der deler av bakgrunnen kommer fra et overordnet doktorgradsprosjekt utført av Gotaas et al., (2021). Mitt individuelle bidrag til produktet har bestått av ideutvikling til masteroppgaven, søk etter ekstern litteratur som har blitt brukt i en teoretisk argumentasjon, arbeid med valg av variabler, presentasjonen av analyser, kvalitetssikring og tolkning av resultat, forslag til videre forskning, samt presentasjon av den helhetlige oppgaven.

## Sammendrag

Mange CFS/ME pasienter sliter med kroniske smerter. Likevel fant Nijs et al., (2012) at klinikere ofte ignorerer pasientenes smertesymptomer, selv om smerte er et av de sentrale utmattelsessymptomene i CFS/ME. I et utvalg norske pasienter (N=236) ble det undersøkt effektiviteten av kognitiv adferdsterapibehandling hos CFS/ME pasienter som erfarer smertesymptomer. Masteroppgaven retter seg mot å undersøke behandlingssuksessen til CBT så vel som en kort-CBT etter – og 1 år etter behandlingsslutt, der pasientenes vurdering av egen allmenntilstand ble brukt som mål. Jeg fant delvis støtte til mine forventninger om at smerte var negativt assosiert med utfallet på kognitiv adferdsterapi. I de primære analysene ble begge behandlingsmetodene analysert, og viste at smerte var ikke-signifikant etter behandling. Smerte var derimot signifikant 1 år etter behandling, noe som gjør at man må tolke resultatene med forsiktighet. Endring i smerte viste en sterkere sammenheng med allmenntilstand, med signifikante verdier både etter- og 1 år etter behandling. Det var interaksjonseffekter mellom smerte og behandlingsmetodene, samt smerteendring og behandlingsmetodene. Dette ledet til individuelle analyser av KCBT og CBT. Resultatene av de individuelle analysene viste forskjeller i hvordan smerte påvirker ulike former for kognitiv adferdsterapi. Jeg fant signifikante sammenhenger mellom smerte og allmenntilstand i KCBT, men ikke CBT. Endring i smerte viste derimot signifikant sammenheng med allmenntilstand i CBT, og kun delvis i KCBT.

*Nøkkelord:* CFS/ME, smerte, allmenntilstand

## Begrepsavklaring

**Myalgic encephalomyelitis (ME)** oversettes til Norsk som myalgisk encefalomyelitt. Navnet ME kommer fra sykdomsutbruddene ved Royal Free Hospital i London i 1955, der Dr. Melvin Ramsay så flere tegn på inflammasjon i nervesystemet til pasientene, og brukte Myalgic Encephalomyelitis som en samlebetegnelse på symptomene han observerte (Geffen, 1957). Myalgi betyr muskelsmerter, encefalon står for hjerne. Myelon betyr ryggmarg og itt betyr betennelse. Vi vet i dag at det ikke er en betennelse i ryggmarg eller hjernen, men navnet brukes fortsatt. **Chronic Fatigue Syndrome (CFS)** er en betegnelse som ble etablert for å gi sykdommen et bedre deskriptivt navn som ikke peker på en bestemt årsak. På norsk oversettes det til kronisk utmattelsessyndrom (Helsenorge, 2019). Det kan ikke utelukkes at CFS/ME omfatter flere sykdommer som skyldes lignende symptomer, men masteroppgaven kommer for ordens skyld til å basere seg på helsedirektoratets (2015) betegnelse av sykdommen som CFS/ME.

**Cognitive behavioral therapy (CBT)** er på norsk er kjent som kognitiv adferdsterapi, er en samtaleterapi som hjelper med å håndtere utfordringer og endre tanker og adferd. CBT fokuserer på å lære pasienter å revaluere egne handlingsmønstre, slik at man kan forbedre mental- og fysisk helse. Behandlingen lærer også pasientene ferdigheter for å møte vanskelige situasjoner, samt utvikle en større selvtillit til egne evner (DSM-5). **KCBT** står for kort-CBT, og fokuserer på individuelt tilpasset behandling for CFS/ME pasienter over en kortere periode enn standardisert CBT. Behandlingen baserer seg på en biopsykososialmodell der man som har integrert prinsipper fra interpersonlig kognitiv terapi. KCBT fokuserer på å identifisere kognitive og atferdsmessige faktorer som kan være med å opprettholde CFS/ME, slik at man kan bryte negative mønstre. (Gotaas, Stiles, Bjørngaard, Borchgrevik og Fors, 2021).

**Allmenntilstand** er en uspesifikk betegnelse på et individs generelle helsetilstand. Allmenntilstand beror på en kortfattet helhetsvurdering av helsetilstanden til pasienter, basert på observasjon og klinisk undersøkelse. Redusert allmenntilstand kan skyldes generalisert sykdom som medfører uspesifikke symptomer (Madsen, 2020). En mye omtalt definisjon av Helse finner man hos WHO (1948, s. 16). **Helse** en tilstand av fullstendig fysisk, mental og sosial velvære, og ikke bare fravær av sykdom og svakheter (WHO, 1948, s. 16). Denne masteroppgaven kommer til å se på pasienters helse gjennom selvrapporing av allmenntilstand etter behandling.

Helsedirektoratet (2015) anslo at det i Norge kan finnes mellom 10- 20 000 mennesker i voksen alder med CFS/ME. Dette kan dog være et konservativt estimat. Lim et al., (2020) argumenterte for at CFS/ME sykdommen har blitt et signifikant helseproblem verden over, og utførte derfor en systematisk metaanalyse for å undersøke prevalensen til sykdommen. Lim et al., (2020) undersøkte 1291 studier, der 45 av studiene møtte inklusjonskriteriene for videre analyser. Studiene baserte seg på data fra 13 land med til sammen N=1085976. Studien fant at prevalensen varierte fra .89% og 1.14%. Det var en variasjon i prevalens, avhengig av om pasienten ble diagnostisert via intervju og diagnosekriterier. Tall fra Norsk Pasientregister har vist at det har vært en økning i antall barn og unge som har en CFS/ME diagnose (Lippestad, Kurtze og Bjerkan). CFS/ME pasienter er en større gruppe mennesker i samfunnet som har smerter og nedsatt funksjonsevne på grunn av utmattelse på en daglig basis. Av disse er det mange som enda ikke har fått behandling, noe som gjør det viktig å utvikle behandlingstilbud med god tilgjengelighet og dokumentert effekt. CFS/ME har stor påvirkning på livskvalitet, der Similä et al., (2020) fant at ungdommer i Norge med CFS/ME rapporterte lavere livskvalitet enn jevnaldrende med andre kroniske sykdommer som ADHD, kreft, eller cerebral parese. Når det ble målt livskvalitet til pasientgruppen med CFS/ME skåret de 49/100 i forhold til en frisk kontrollgruppe som skåret 93/100. Dette viser at CFS/ME er en sykdom som krever spesialiserte tilbud for pasienten, der det engasjeres personell som har erfaring med utmattelsesykdommer. Dessverre fant Similä et al., (2020) at en slik behandlingstjeneste som oftest ikke er tilgjengelig for pasientene, og at det fortsatt kreves bedre strategier og mer kunnskap for å forbedre prognosen og livskvaliteten til pasientene.

### **Hva er CFS/ME?**

Wyller beskriver det kliniske bildet av CFS/ME med pasientgrupper som er fullstendig utmattet, uten energien til å utføre daglige gjøremål. De sentrale symptomene blir oftest beskrevet som uvanlig kraftig utmattelse som skiller seg kvalitativt fra vanlig slitenhet. Utmattelsen blir forverret av mental, eller fysisk anstrengelse der utmattelsen ikke forbedres av hvile, eller krever lengre restitusjonstid. Pasienter som lider av CFS/ME rapporterer tilleggssymptomer som følger av utmattelsen. Disse symptomene inkluderer vansker med kroppens temperaturregulering, smerter og søvnvansker. I tillegg lider flere av sensitivitet ovenfor lukt, lyd og lys som forverrer daglig fungering (Wyller et al., 2006). Selv om kognitive problemer er vanlige hos CFS/ME pasienter, fant Fink og Schröder (2015) at få studier har sett på effekten av kognitiv overanstrengelse. Blant studiene som er utført finner



man Nijs et al., (2010) som så at fysiske, eller ortostatiske stressorer (belastning ved å reise seg/endre kroppsstilling) kan forårsake kognitive symptomer som vansker med konsentrasjon. Metaanalyser som har sett på reaksjons- og informasjonsprosesseringstid viser at CFS/ME pasienter hadde moderat til store mangler i forhold til en frisk kontrollgruppe (Cockshell og Mathias, 2010).

Verdens helseforsamling i WHO godkjente International Classification of Diseases 11 (ICD-11) i 2019. Norge er i startfasen av strategiplanleggingen for å implementere overgangen fra ICD 10 til 11. ICD 11 har ikke noen form for utmattelsesykdom under mentale adferdsforstyrrelser, og alle WHO land skal klassifisere CFS/ME som en nevrologisk sykdom. Forslag om og reklassifisere CFS/ME som en medisinsk uforklarlig sykdom med fysiske symptomer har blitt forkastet, der tilstanden betegnes som en spesifikk nevrologisk sykdom (Department of the Official Report 2004; DX revision Watch, 2018). Denne kategoriseringen, støttes av Norges Myalgisk Encefalopati Forening (n.d.). Videre forklares det at flere av CFS/ME symptomene kjennetegnes av raskt tretthet i muskler og sentralnervesystemet, etter lav mental eller fysisk belastning. Til slutt påpekes det at sykdommen krever restitusjonstid utover det normale for å gjenvinne energien etter belastning. Det gjør CFS/ME til en svekkende sykdom, som har stor innvirkning på livet til de syke (Geraghty et al., 2019). En mer systematisk oversikt på symptomer kan man finne på Helsenorge (2019) sin hjemmeside der hovedsymptomet på CFS/ME beskrives som en langvarig forverring av utmattelsen etter fysisk eller mental anstrengelse, i tillegg til en liste med underliggende symptomer som inkluderer:

- Mangel på forfriskende søvn
- Smerter i muskler og ledd, ulike former for hodepine.
- Svekket hukommelse og redusert konsentrasjonsevne
- Nedsatt simultankapasitet, ordletingsproblemer, rask kognitiv tretthet, vansker med å fokusere, langsom informasjonsbearbeiding og dårlig korttidsminne
- Blodtrykksfall, hjertebank, svimmelhet (autonome forstyrrelser.)
- Overfølsomhet for en eller flere typer sanseinntrykk (lys, lyd, smak, lukt, berøring.)
- Nedsatt balanse, opplevelse av muskelsvakhet.
- Sykdomsfølelse: Feberfølelse, tilbakevendende sår hals og ømme lymfeknuter.
- Andre symptomer: Irritabel tarm syndrom, hyppig vannlating, svimmelhet, nummenhet, kvalme, økt tørste, intoleranse for noen matvarer og kjemikalier.

Denne lange listen med symptomer gjør at CFS/ME er en kompleks sykdom som omhandler flere reguleringsproblemer i det sentrale nervesystemet, samt anomaliteter i immunforsvaret. Sykdommen har lenge blitt kalt kronisk utmattelse grunnet manglende kunnskap rundt de kausale forholdene til sykdomsprogresjon. I en nyere studie utført av Montoya et al., (2017) er det funnet en assosiasjon mellom små inflammatoriske markører og alvorlighetsgrad på utmattelse i CFS/ME, men det vil trenge mer forskning før man vet om inflammasjonene og symptomene er assosiert.

CFS/ME pasienter kan fordeles i undergrupper basert på alvorlighetsgraden i funksjonsnedsettelse. Undergruppene er som følger: *mild, moderat, alvorlig og svært alvorlig* (Carruthers et al., 2011). De som anses å ha mild grad av CFS/ME har mistet rundt 50% av funksjonsnivået sammenlignet med før sykdomsdebut. Pasienten klarer ved mild grad å gjøre lettere husarbeid og kan muligens jobbe, men all anstrengelse vil ofte gå på bekostning av sosial- og fritidsaktiviteter. Det vil ved mild grad også ofte være nødvendig at pasienter tar hviledager på grunn av sykdommen. Moderat grad av CFS/ME gjør at man ofte er tvunget til å være husbundet på grunn av sykdommen. Pasienten trenger ofte søvn og hvile et par timer i løpet av dagen, og all aktivitet er sterkt begrenset. Alvorlige syke er sengeliggende mesteparten av dagen, og er svekket i en så stor grad at pasienten som oftest ikke klarer å gjøre autonome oppgaver utover å pusse tennene og spise selv. Svært alvorlige syke er pleietrengende i tillegg til å være sengeliggende. Her er pasienten sensitiv til det meste av sensoriske inntrykk og trenger assistanse til matinntak og hygiene. Det bør noteres at Norges Myalgisk Encefalopati Forening (n.d) mener denne inndelingen er for grov for de alvorligste syke. De støtter seg til Schei, Angelsen og Myklebust (2019), som heller mener at man bør se på pasientens funksjonsnivå, og undersøker kapasitet pasienten har sammenlignet med før sykdomsutbrudd. De alvorligste tilfellene av CFS/ME kan få et mer nyansert bilde ved å fordeles i et spekter på funksjonsnivå som rangerer mellom 0-30%

Det er manglende kunnskap i forskningsmiljøene angående årsaksforholdene i CFS/ME. Den manglende enigheten gjør at det er usikkerhet om man bør forholde seg til CFS/ME som en tilstand, eller en sykdom. Det har ikke blitt funnet en biomarkør som kan stille CFS/ME-diagnose og debatten rundt om sykdommen er et fysisk eller psykisk fenomen, kan ha gjort at mye av forskning rundt CFS/ME har møtt hindringer. Et viktig aspekt ved utredningen av sykdommen handler om å bekrefte de typiske symptomene for sykdommen og utelukke alternative forklaringer på hvorfor pasienten er utmattet (Helsedirektoratet, 2015). Det at CFS/ME ikke har noen biomarkør gjør at sykdommen diagnostiseres gjennom

kriterier. Det finnes flere diagnosekriterier for sykdommen. Blant de første kriteriene som ble benyttet, finner man Fukudakriteriene (Fukuda et al., 1994) som til dags dato har vært sentral i forskning rundt CFS/ME (Helsedirektorater, 2015). En oversikt over hovedkriteriene til Fukuda kan man se i tabell 1.1. Et annet kriteriesett som bør nevnes er Canadakriteriene som er blant de mest anvendte innen helsesektoren. De har blant annet vært brukt på St. Olavs hospital, Haukeland, Nord-Norge og Oslo universitetssykehus i mange år (Helsedirektoratet, 2015; Carruthers et al., 2003). Canadakriteriene fokuserer på reduksjon av aktivitetsnivå der utmattelsen kommer som følge av anstrengelse, søvnforstyrrelser og smerter. En oversikt over canadakriteriene finnes i vedlegg 1.1

Tabell 1.1

*Fukudakriteriene, også kjent som CDC-kriteriene fra 1994*

---

Alle utmattelseskriterier må være oppfylt for å stille diagnose.

---

- Har en varighet på minst 6 måneder
- Er vedvarende eller tilbakevendende
- Er nyoppstått eller har en klar begynnelse
- Resulterer i en vesentlig reduksjon i arbeids, utdannings, samt sosiale og personlige aktiviteter
- Bedres ikke av hvile
- Ikke er et resultat av pågående anstrengelse

---

*Notat:* Pasientens verbale rapportering av allmenntilstand gjør CFS/ME til en symptomdiagnose

### **Sårbarhet, sykdomsutbrudd og forløpet til CFS/ME**

**Bakenforliggende faktorer.** Schlauch et al., (2016) fant at det innen forskningsmiljøet ikke var noen konsensus på hvorvidt det finnes en genetisk predisposisjon for CFS/ME, til tross for at det genotypiske kartet har begynt å belyses. Det gjenstår derfor

fortsatt en del arbeid med å finne en hvilke faktorer som er med å øke risiko for sykdommen. Det man vet er at kvinner rammes av CFS/ME i større antall enn menn, men ikke hvorfor det finnes en kjønnsforskjell (Jason et al., 1999; Maes, 2009). Jason, et al., (1999) fant at 291 menn versus 522 kvinner hadde CFS/ME per hundre tusen innbyggere. Similä et al., (2020) fant at sykdommen var tre til fire ganger vanligere hos jenter i et utvalg norske ungdommer, men denne effekten kan være forsterket av utvalgsstørrelsen N=63. Jason et al., (1999) fant i tillegg størst forekomst av CFS/ME blant minoriteter og mennesker med lav utdanning. I tillegg er det en tendens til at kvinner rammes alvorligere enn menn (Brown et al., 2012), der høy alder, andre kroniske sykdommer og pågående stress kan være risikofaktorer for et mer alvorlig sykdomsforløp (Joyce, Hotopf og Wessely 1997; Tiersky, et al., 2001). Noen studier peker på at personlighetstrekk som perfektjonisme kan være med å øke sykdomsrisikoen, men flere av disse limiteres av metodebegrensninger som mangler kausale forhold (Kato et al., 2006; Poeschla et al., 2013; Fukuda et al., 2010). Det finnes også informasjon som peker på at barndomstraumer og PTSD kan være relevant i utviklingen av CFS/ME hos noen pasienter, men funnene er tvetydige (Taylor og Jason, 2001; Heim et al., 2006; Dansie et al., 2012). Hormonelle forstyrrelser har også blitt assosiert med sykdomsdebut. Spesielt stressfysiologiske mekanismer, der hypotalamus er involvert (Light et al., 2011; White et al., 2012).

**Utløsende faktorer.** I Oxford universitets Journal of Infectious Diseases undersøkte White (2007) kohortstudier for å finne ut hva som kan utløse en utmattelsesykdom som CFS/ME. Kohortstudier innen epidemiologi, er studier som følger en gruppe mennesker over tid, og undersøker hvem som utvikler en sykdom. White (2007) så på kohortstudier etter Epstein-Barr viruset (EBV), som forårsaker kysseesyken 90% av tilfellene. Hos voksne mennesker har det blitt dokumentert 10-12% sannsynlighet for å få utmattelsessymptomer seks måneder etter EBV. White (2007) har sett på fem studier som viser at et post-infeksjonsutmattelsessyndrom finnes, og ikke er et resultat av stemningslidelser. Studiene White (2007) ser på, peker på at pasientgruppens utmattelser kan deles i to hovedgrupper. Hos noen av pasientene dominerer et overdrevent behov for søvn og hvile etter aktivitet, der pasienten sover store deler av dagen. Andre pasienter opplever store muskel- og leddsmerter som kan lede til anspent- og søvnløshet. Begge utmattelsestilstandene domineres av irritabilitet, vansker med konsentrasjon og redusert reaksjonstid på fysisk og kognitiv stimulering. Risikoen for at utmattelsen forlenges og blir kronisk er fem til seks ganger høyere ved kysseesyken enn ved andre luftveisinfeksjoner (White, 2007).

Det finnes også andre infeksjoner som kan lede til utmattelser. Et norsk eksempel finner man i Bergen, der drikkevannet i Bergen ble forurenset av parasitten *Gardia Lambila*, noe som ledet til en epidemi. Dette gav en rekke mennesker en infeksjon som ledet til kronisk tretthet (Mørch, 2013). Mellom 60-75% av mennesker med CFS/ME har rapporter virusinfeksjoner i forkant av CFS/ME, noe som delvis kan være med å forklare hva som kan utløse en kronisk utmattelse.

Det autonome nervesystemet er delen av nervesystemet som styrer aktiviteten i hjertemuskelatur, kjertler og glatt muskulatur, og er essensielt i stressregulering. Navnet *autonome* (selvstyrende) henger sammen med at vi ikke har noen direkte, viljemessig kontroll over aktiviteten i denne delen av nervesystemet (Janson, 2019). Wyller, Eriksen og Malterud (2009) pekte på at det autonome nervesystemet viste abnormale reaksjoner ved stress hos CFS/ME pasienter. Det autonome nervesystemet kan blant annet påvirke immunsystemet, som kan peke på at psykonevroimmunologisk påvirkning kan være en utløsende faktor ved CFS/ME (Kawli, He og Tan, 2010). Det er også påvist hormonelle forstyrrelser for stressfysiologiske mekanismer ved CFS/ME, der hypothalamus–hypofyse–binyrebark akse er involvert (Papadopoulos og Cleare, 2011). CFS/ME pasienter viser også endret genregulering ved fysisk anstrengelse i forhold til friske (Light et al., 2011; White et al., 2012).

**Vedlikeholdende faktorer.** Det er usikkert hva som vedlikeholder CFS/ME, der noen pasienter periodevis blir bedre mens andre blir verre, og noen har et stabilt forløp. Likevel vet man lite om hvorfor noen forblir syke, mens andre blir friske. Hvordan pasienter takler å være syk over lang tid, kan være med å påvirke sykdomsforløpet, der symptomene rundt CFS/ME kan være med å påvirke psykisk helse. Angst, depresjon og stressrelaterte lidelser kan komme som følger av å være syk over tid (Helsedirektoratet, 2015).

En annen faktor som kan være med å vedlikeholde CFS/ME er dekondisjonering. Dekondisjonering er definert som flere, potensielt reverserbare endringer i kroppssystemer som er forårsaket av fysisk inaktivitet og mangel på bruk. Disse endringene kan forekomme av en stillesittende livsstil, som kan lede en sakte, kronisk nedgang i fysisk funksjonsevne. Ellers kan dekondisjonering forekomme ved akutt sykdom som kan lede til katastrofal rask reduksjon i fysisk funksjonsevne (Encyclopedia of Aging, n.d). Fysisk inaktivitet og mangel på stimulering kan gjøre at CFS/ME pasienter har mindre ressurser for å takle sykdommen.

Dette kan vedlikeholde sykdomssituasjonen, særlig for de som har vært kronisk syke og inaktiv over lang tid.

### **Prevalens og prognose**

Lim et al., (2020) argumenterte for at CFS/ME sykdommen har blitt et signifikant helseproblem verden over og utførte derfor en systematisk metaanalyse for prevalensen av CFS/ME ved å undersøkte 1291 studier, der 45 møtte inklusjonskriteriene. Studiene kom fra 13 land med til sammen N=1085976. Studien fant at prevalensen varierte mellom 0.89% og 1.14% avhengig av om pasienten ble diagnostisert via intervju. Dessverre fant de at det kunne være ti ganger forskjell i antall diagnoser, basert på kasusdefinisjoner og diagnostiseringsmetoder, noe som kan tyde på at forskning rundt CFS/ME fortsatt er i et tidlig stadium. Prognosen til CFS/ME pasienter kan variere basert på hvor alvorlig funksjonsnedsettelsen blir ved sykdom (Lim et al., 2020). Dette er relevant siden kvinner har en tendens til å bli alvorligere rammet av sykdommen enn menn.

Det finnes andre kroniske utmattelsesykdommer i tillegg til CFS/ME. Pasienter kan få diagnosen post-viralt utmattelsessyndrom hvis utmattelsen varer 6 måneder eller mindre, mens fibromyalgi betegnes som en smertesykdom uten kjent årsak. Hamilton et al., (2005) konkluderte med at det var forskjell i sykdomsforløp, intensitet og alvorlighetsgrad blant utmattelsesykdommer. CFS/ME er den sykdommen med dårligst prognose i forhold til overnevnte, med flest sykdomsdager per år.

CFS/ME klassifiseres ut fra stort funksjonstap og lang varighet, noe som i utgangspunktet gjør prognosen dårlig. I en longitudinell studie av voksne med CFS/ME, fant Jason et al., (2012) at mindre enn 10% av pasientene returnerte til samme funksjonsnivå som før de ble syke. Hos noen kan sykdommen vare i under to år, mens for andre kan utmattelsen bli en langvarig tilstand. Mangelen på effektiv behandling for CFS/ME-pasienter, gjør at prognosen for voksne er dårlig (Schmaling et al., 2003; Hill et al., 1999). Det har blitt utført studier som har fulgt voksne pasienter over 25 år, som viste at selv om allmenntilstanden til pasientene var betydelig dårligere enn en frisk kontrollgruppe, så utfylte flesteparten ikke lengre kriteriene for en CFS/ME diagnose etter studieslutt. De som har best prognose er barn og unge, uavhengig av alvorlighetsgrad. Jason, Barker og Abigali, (2012) fant at hvis barn fikk oppfølging, ble 50-90% friske i løpet av en oppfølgingsperiode.

## **KCBT, CBT og ventelistegruppe**

Denne masteroppgaven baserer seg på et større forskningsprosjekt som tar for seg en ny form for kognitiv adferdsterapi (CBT) tilpasset CFS/ME pasienter. Denne adferdsterapien er blant annet kortere enn den standardiserte behandlingen. Masteroppgaven kommer til å omtale den kortere versjonen av CBT som KCBT som står for Kort-CBT (Gotaas et al., 2021). KCBT er utviklet av professor Tore Stiles og består av åtte ukentlige intervensjoner med individuell CBT samt en oppfølging fire uker etter siste møte. Behandlingen baserer seg på en biopsykososial modell som har integrert prinsipper fra interpersonlige kognitiv terapi. I startfasen av KCBT arbeides det med å identifisere mål for pasienten, og deretter bli enig med pasienten om tiltak som gir progresjon mot målene. Man skal her identifisere kognitive og adferdsmessige faktorer som kan være med å opprettholde utmattelsessyndromet (CFS/ME), slik at man kan bryte negative mønstre. Pasientene deles inn i fire undergrupper, basert på utredning av individuelle behov og livsmål. Disse subtypene er som følger: Unnvikende, sykdomsfiksert, prestasjonsorientert og identitetsforvirret. De som kategoriseres som unnvikende kan ha handlingsmønstre med unngåelsesadferd i sosiale situasjoner, der CFS/ME diagnosen er relatert til distanseringen til andre. Behandlingen i den unnvikende gruppen vil fokusere på å lære pasienten å ta vare på sine egne behov. Dette gjøres ved å vise pasienten hvordan man på en god måte kan forholde seg til andre, uten å få dårlig samvittighet. De som deles inn i den sykdomsfikserte gruppen kan ha en tendens til å være redd for symptomene, der de unngår all aktivitet som fører til forverring. Behandlingen av den sykdomsfikserte gruppen vil være rettet mot å teste katastrofetenkning mot realiteten, og utfordre tankegang ved hjelp av adferdseksperimenter og forskjellige kognitive spørreteknikker. De i den prestasjonsorienterte gruppen, som også kan kategoriseres som pliktoppfyllende/perfeksjonistene, domineres av mennesker med høye krav til kvalitet. Behandlingen går på å gradvis bygge opp aktivitetsnivået samtidig som man lærer pasienten kognitive teknikker for å senke nervesystemets autonome aktivering i forkant, under, og i etterkant av fysisk og mental belastning. Den siste gruppen kategoriseres som identitetsforvirret. Denne gruppen kan bestå av individer som har vært unge, lovende atleter som ikke lenger klarer å prestere. De kan stille seg spørsmål som "hvem er jeg nå" fordi de har mistet sin rolle, eller identitet som det fysisk sterke og aktive individet de var forut for sykdomsutbrudd. Behandlingen for denne gruppen er rettet mot å erkjenne egne behov. Det kan handle om å bli bedre til å se og skille mellom forskjellige følelser som oppstår i ulike

sosiale situasjoner, og få pasientene til å skjønne og forstå hvorfor udekkede behov kan vekke ulike følelser (Gotaas et al., 2021; Stiles, C. T, personlig kommunikasjon, januar 22, 2021)

KCBT har som mål å trappe opp til normalt aktivitetsnivå mye raskere enn tradisjonell CBT som bruker en mer gradvis tilnærming. En kortere behandlingstid betyr at flere pasienter som står i kø for behandling, vil kunne få et raskere tilbud når behandlingsprosessen halveres. Hvis KCBT viser seg å være nyttig, vil det også åpne seg nye behandlingsmuligheter for terapeuter i spesialhelsetjenesten. NAV har ikke noen standardisert praksis i henhold til hvilken behandling som dekkes, og bruker retningslinjer og kunnskap fra spesialhelsetjenesten. Forskningsprosjekter rundt CFS/ME-behandling kan også føre til bedre forståelse av hva som fremmer og hemmer behandling av syke, og gi muligheter for å forstå sykdomsutvikling. Dette er viktig for å gi god informasjon til en pasientgruppe som ikke har noen offisiell biomarkør for sykdommen. Hvis KCBT viser god effekt på CFS/ME pasienter kan prosjektet gi bedre råd om individuell forebygging og behandling. Særlig med tanke på at det i dagens medisinske paradigme finnes få behandlingsstudier med CBT og gradert aktivitetsøkning hos de med CFS/ME (Gotaas, 2021).

CBT er en form for psykoterapi som har vist moderat effekt for pasienter som har mild til moderat grad av CFS/ME. Denne behandlingen er adoptert av Coperiosenteret og tar sted ukentlig og består av seksten individuelle sesjoner. Behandlingen består av informasjon og samtaler rundt plagene basert på hva man vet om fysiske og psykiske aspekter ved sykdommen. Videre avtales det behandlingsmål, selvhjelpstiltak og regulering av hvile og aktivitet. Grunnen til at det fokuseres på regulering, skyldes at overdreven endring i aktivitetsnivå har vist å medføre forverring av symptomer (Barber, Liese, & Abrams, 2003). I tillegg planlegges det forutsigbare aktiviteter som regelmessig forhindrer dekondisjonering. Videre er en viktig faktor gjenoppretting av selvbildet og kontroll over hverdagen, der et eksempel er å gi pasienten råd om å gå korte turer om kveld og morgenen for deretter å gradvis øke utfordringene. I tillegg blir psykologisk behandling gitt for å øke kognitiv selvsikkerhet og redusere stemningslidelser som følger av CFS/ME. I forskningsprosjektet til Gotaas, et al., (2021) var det også en kontrollgruppe som sto på venteliste for behandling. Ventelistegruppen fikk KCBT behandling seksten uker etter utredning. Av etiske årsaker var det ikke mulig å ha en lengre periode uten behandling av kontrollgruppen, og ved 1 års måling var det kun data på KCBT og CBT behandling.



En av grunnene til at allmenntilstand velges som utfallsvariabel skyldes at det er et av målene som viste gode resultater etter CBT og KCBT (Gotaas et al., 2021). En annen grunn er at allmenntilstand er et globalt mål som omfatter mer enn bare utmattelse, fysisk og kognitiv funksjon. Ved og vurderer allmenntilstand etter behandling, får pasientene selv vurdere viktige aspekt ved egen helse. Derfor er det svært interessant å se hvorvidt denne variabelen har en negativ assosiasjon med smerte og potensielt kan redusere effektiviteten av behandling. KCBT hadde flere pasienter som vurderte allmenntilstanden som bedre og mye bedre (33%) etter behandling i forhold til kontrollgruppen. Også CBT gruppen viste en forbedring (26%), dog litt lavere enn ved KCBT (Gotaas et al., 2021). For mitt forskningsprosjekt vil det derfor være av interesse å undersøke hvorvidt smerte har en negativ assosiasjon med hvordan pasientene opplever allmenntilstanden etter behandling. Hvis dette er tilfellet vil behandlingstiltakene for CFS/ME pasienter med mye smerter kunne trenge tiltak som smertemestring og medisiner, i tillegg til kognitiv adferdsterapi.

Kognitiv adferdsterapi kan falle under problemfokuset tilnærming, der man ønsker å analysere vansker, og forsøke å utbedre dem. Her ønsker man at pasienten skal bli bedre ved å løse problemer ved å styrke områder hvor man er svak. Man skal finne betingelser for at problemer opprettholdes, der man skal forsøke og fjerne disse. Kognitiv adferdsterapi er ekspertorientert, der man søker kunnskap og erfaring hos en rådgiver, som potensielt best vet hvordan et problem skal løses. Årsakene til vanskene ligger ofte i fortiden, der man må gå tilbake til tidspunktet det oppsto for å lære av erfaring. Man skal analysere årsakskjeder som leder til vanskeligheter, slik at de ikke gjentas. Et problemfokuset perspektiv er knyttet til en lineær tankegang der handlinger har en klar begynnelse og slutt, altså en årsak og en virkning (Sigmundsson, 2008). Alternativer til denne tilnæringsmetoden presenteres i diskusjonsdelen av masteroppgaven, under fremtidig forskning.

## **Smerte og CFS/ME**

En faktor som kan hindre suksessfull behandling er smerte. Mennesker med CFS/ME har ofte mye smerter i muskler og ledd. De kan også ha trykk-lignende hodepine og smerter ved berøring (CDC, 2020). Man kan også finne smertesyntomer i flere av kriteriene som har blitt utviklet for å diagnostisere CFS/ME. De fleste kriteriesett inkluderer smerte, men det er ikke alltid obligatorisk (Helsedirektoratet, 2015). De Pediatriske kriteriene til Jason (2006) lister følgende symptomer:

*“Smerter (eller ubehag) som ofte er utbredt og vandrende av natur. Det må forekomme minst ett av følgende symptomer: – Muskel- og/eller leddsmerter i et hvilket som helst ledd, men må forekommer i mer enn ett ledd og det må ikke være tegn på hevelser eller andre betennelsestegn i leddet. – Magesmerter og/eller hodesmerter”*

Canadakriteriene fra 2003 (Carruthers et al., 2011) lister lignende smertesymptomer

*“Smerter (eller ubehag) som ofte er utbredte og vandrende av natur. Muskelsmerter, leddsmerter og hodesmerter av ny type, mønster eller intensitet”*

Og i Fukudakriteriene (1994) nevnes det

*Muskelsmerter og migrerende leddsmerter uten hevelse eller rødme*

Nijs et al., (2011) fant at smerter ved CFS/ME kan skyldes sentral sensitisering som betyr at man blir overfølsom for ulike stimuli i sentralnervesystemet. Smertepasienter har det vanskeligere med å være oppmerksom, tolke og huske informasjon. Kunnskap om smertemekanismer til pasientene er viktig for å hjelpe pasientene unngå katastrofetenkning, ved å forklare pasientene årsakene til de har smerter. Derfor ønsker jeg i min masteroppgave å undersøke om smerte vil være assosiert med dårligere effekt av CBT og KCBT.

Rampakakis et al., (2015) fant at pasienter som ble fulgt opp lenge etter behandlingen, rapporterte at sykdommen hadde mindre bedring, sammenlignet med pasienter som hadde en kortere oppfølgingsperiode. Derfor ønsker jeg å undersøke effekten av smerte både etter- og ved 1 års måling. KCBT går over 8 uker istedenfor 16. En kortere behandlingstid kan medføre større belastning på de som erfarer smerter i forbindelse med CFS/ME diagnosen. Siden målet til KCBT er å trappe opp funksjonsnivå raskere, kan smerte skape en økt belastning som gjør at jeg forventer at KCBT viser en sterkere negativ assosiasjon mellom smerte og utfallsvariabelen, enn CBT.

## **Hypoteser**

I denne studien ønsket jeg å se på problemstillingen: Eksisterer det en assosiasjon mellom smerte og utfallet på kognitiv adferdsterapi? Problemstillingen ledet meg til følgende hypoteser:

H1: Smerte vil være assosiert med dårligere effekt av KCBT og CBT etter behandling og ved 1 års måling.

H2: Assosiasjonen mellom smerte og effekt av behandling vil være sterkere for KCBT enn for CBT etter behandling og ved 1 års måling.

H3: Endring i smerte vil være assosiert med bedre effekt av KCBT og CBT etter behandling og ved 1 års måling

## Metode

### Respondenter og design

I et Norsk utvalg CFS/ME pasienter (N=232) ble det undersøkt hvorvidt smerte predikerer dårligere utfall av kognitiv adferdsterapi gjennom et multivariat logistisk regresjonsdesign. 626 pasienter som hadde uspesifisert utmattelse ble vurdert hvorvidt de møtte kvalifikasjonene for CFS/ME ved St. Olavs Hospital i Trondheim mellom 6-12 september 2012. Av de 328 pasientene som møtte Fukudakriteriene (CDC-kriteriene fra 1994) for CFS/ME, ble 236 rekruttert og samtykket i å delta i studien. I neste rekrutteringsrunde ble pasientene vurdert etter canadakriteriene fra 2003 så vel som Fukudakriteriene. 110 av 132 pasienter møtte begge kravene og av disse valgte 74 å bli med i studien. Siden denne masteroppgaven ønsket å se på effekten av smerte på behandlingsgruppene (KCBT + CBT), ble pasienter fra ventelistekontroll ekskludert. Det endelige antallet pasienter som møtte kriteriene for å bli inkludert i analysene endte på N=232.

### Mål av variabler

**Numerical Rating Scale (NRS) 0-10.** En av de første smerteskalaene som ble brukt i psykologien, ble benyttet allerede tidlig på 1900-tallet (Freyd, 1923). Den besto av en linje mellom to ytterpunkter: Ingen smerte og den verste smerten du kan forestille deg. Det ble inkludert beskrivende ord som mild, moderat og alvorlig, eller en numerisk tallrekke, som gav skalaen navnet Graphic Rating Scale. Numerical rating scale er en slik skala som måler smerteintensitet ved hjelp av en tallrekke mellom to ytterpunkt. Von Korff, Jensen og Karoly (2000) mente det var en økende empirisk støtte for at smerteintensitet kan forklare alvorlighetsgraden av pasienters smertesymptomer. Derfor mener de at NRS er et godt mål der pasienten kan vurdere sin egen smerteintensitet på en skala fra 0-10 (altså en 11-punkts skala), der 0 representerer "ingen smerte, og 10 representerer uutholdelige smerter. NRS har vist seg å være signifikant korrelert med andre mål på smerteintensitet, og viser god validitet

(Jensen, Karoly og Braver, 1986; Kremer, Atkinson, Ignelzi 1981; Wilkie et al., 1990). Von Korff, Jensen og Karoly (2000) mente at NRS er enkle å bruke og kan benyttes verbalt, som ved karlegging av pasientene over telefon. De mente også at det var stor svarprosent ved bruk av NRS, som de mente skyldes simpelheten ved at skjemaet gjør NRS brukervennlig for pasientgruppen.

**Clinical Global Impression (CGI).** CGI ble utviklet i forbindelse med evaluering av psykiatriske medisiner. Disse medisinene har som formål å påvirke den kjemiske balansen til hjernen og nervesystemet, og ble brukt til behandling av mentale lidelser (Shaywitz og Marder, 2010). Guy (1976) brukte CGI i kliniske undersøkelser for å vurdere alvorlighetsgraden på symptomer og behandlingsprogresjon. Dette var ment for å vurdere pasientens funksjonsnivå før og etter medisiner. CGI-severity scale ble brukt for å bedømme alvorlighetsgraden av pasientens sykdom, der klinikerne sammenlignet pasienten med andre som hadde samme diagnose (Guy, 1976). CGI-Improvement scale derimot, blir brukt av klinikere for å estimere hvordan pasientens sykdom har forbedret seg sammenlignet med før intervensjon. Senere ble også pasientens syn på egen behandling tatt i betraktning i Patients' global impression of change scale, der de selv kan vurdere effektiviteten til behandlingen. Overgangen til at pasienten selv kan vurdere behandlingssuksess har historisk sett blitt vurdert som mer og mer relevant (Ferguson og Scheman 2009), og blir derfor benyttet som utfallsmål i denne masteroppgaven og omtalt som CGI. Pasienten ble bedt om å vurdere: Siden du begynte ved smertesenteret, er din allmenne tilstand blitt... CGI-skalaen gir sju alternativer, som rangerer fra "mye verre" til "mye bedre", med "uendret" som et nøytralt svar.

Masteroppgaven ønsker å bruke et veletablert mål for å studere CFS/ME og man finner CGI i flere studier relatert til smerte og utmattelsesykdommer (Richards og Scott, 2002; Fulcher og White, 1997). CGI er rutinemessig brukt av klinikere på grunn av at det er lett tilgjengelig, enkelt og bruke, samt raskt utført. Rampakakis et al., (2015) fant at det ikke er noen konsensus for best metode å vurdere utfall på behandling når det kommer til utmattelsesykdommer. Dette kan komme av vanskene med å vurdere alvorlighetsgraden av sykdommen, på grunn av subjektiviteten i tolkning av symptomene, samt mangelen på en offisiell biomarkør. Derfor må klinikere stole på pasient-rapporterte symptomer, og ikke andre objektive utfallsmål. Andre objektive utfallsmål kan være akselerometer som måler akselerasjon og krefter induisert av tyngdekraft, eller gå-test som skal anslå individuelt oksygen opptak, blir iblant brukt, men relevansen kan diskuteres. CGI er derfor nyttig, siden

skalaen har som mål å kvantifisere en sykdom relatert til et ankerpunkt. CGI gir flere fordeler innen klinisk praksis. Skalaen gir pasienten gode svaralternativer for best mulig å beskrive opplevelsen av egen almenntilstand etter behandling. CGI viser også god test-retest evne, og kan skreddersys til spesifikke forhold og sykdomsparameter ved behov (Rampakakis et al., 2015). Et eksempel på dette kan man finne i studien til Haro et al., (2003), der de ønsket å utvikle et CGI skjema tilpasset schizofrene pasienter. Gjennom å tilpasse skjemaet til pasientenes positive og negative symptomer, fikk de et enkelt, kort og valid mål for observasjon og kliniske studier. CGI er også enkel å bruke, der skalaen leder til ryddige analyser som ikke krever avansert opplæring av forskeren, i forhold til andre vurderingsskjemaer innen psykologi. Rampakakis et al., (2015) undersøkte validiteten til CGI gjennom et realistisk eksperiment med 167 mennesker som hadde en offisiell utmattelsesdiagnose. Her ble det funnet at CGI var et klinisk relevant verktøy for å estimere hvordan pasientene opplevde sykdomsbehandling. McBeth (2012) brukte blant annet også CGI for å undersøke hvorvidt kognitiv adferdsterapi over telefon fungerte på smertepasienter. McBeth (2012) fant at selvrapporteringsskjemaet kunne gi klinikerne et valid og enkelt utfallsmål av pasientens tilstand. CGI samsvarte også med bedring i andre perimetre som smerte og funksjon.

## **Prosedyre**

Alle deltagerne som ble sendt til klinikken ble kartlagt av et team fra en flerfaglig bakgrunn, deriblant leger, psykologer, sykepleiere og fysioterapeuter. Det ble tatt blodprøver av deltagerne i henhold til Helsedirektoratets (2015) krav for vurdering av pasienter med mistanke om CFS/ME, og undersøkte immunologi, serologi og kjemikalier i blodet. Testene ble primært utført for å identifisere pasienter med CFS/ME, men noen av testene ble gjort for å svare på forskningsspørsmål i studien til Gotaas, et al., (2021).

Psykologen brukte det semistrukturerte psykiatriske intervjuet M.I.N.I (Sheehan et al., 1998) for å vurdere og evaluere pasientenes mentale helse, i tillegg til å gi dem en psykologisk eksaminering. Legens hovedoppgave var å undersøke om pasienten hadde andre underliggende medisinske eller psykiske lidelser, for å tilby pasienten det rette behandlingstilbudet. Basert på en multidisiplinær eksaminering vurderte teamet om pasienten møtte Fukudia- og senere Canadakriteriene (Carruthers et al., 2011) for CFS/ME, og at utmattelsen ikke skyldtes andre medisinske eller psykologiske årsaker. Pasientene som ikke

møtte kravene, var gravid, yngre enn 18 år eller eldre enn 62 år ble ekskludert. Pasienter som ikke kunne møte opp til behandling, eller snakke norsk ble også ekskludert

**Fordeling av pasientene.** Etter å ha vurdert pasientene, samt fått en skriftlig samtykkeerklæring, ble pasientene tilfeldig fordelt på KCBT, CBT eller ventelistekontrollgruppe. Fordelingen ble generert av et dataprogram som ble levert av seksjon for anvendt klinisk forskning ved NTNU. Pasientene ble kontaktet på telefon, og senere i brevform der det ble inkludert praktisk informasjon og behandlingsplan, der deltagerne begynte behandlingen tre uker etter randomisering. Det å gjøre behandlingen dobbelblind var ikke var mulig fordi både deltagerne og terapeutene visste om lengde og innholdet i behandlingen. Deltagerne fylte deretter ut informasjon om helsetilstand før behandling (Gotaas et al., 2021).

**Behandlingen.** Den kortere CBT versjonen som fokuserte på individuell, interpersonlig behandling ble gitt av fire terapeuter med utdanning innen kognitiv terapi ved Coperiosenteret i Trondheim. Intervensjonen besto av åtte uker med terapisesjoner og en booster fire uker etter behandlingsslutt som ved CBT. KCBT fokuserte på at behandlingen skulle være individuelt tilpasset pasientene. For å gjøre dette ble CFS/ME pasientene fordelt på fire grupper basert på sykdomsmønstrene: Unnvikende, sykdomsfiksert, prestasjonsorientert og identitetsforvirret som nevnt tidligere. Målet med behandlingen var å gi pasientene innsikt i personlige mål, samt behov for å bli bedre kjent med seg selv. Pasienten skulle gjennom behandlingen forsøke å forbedre interpersonlige forhold med andre, som familie, kollegaer, venner og helsepersonell. Behandlingen besto også av en forklaring rundt CFS/ME symptomene basert på moderne forskning rundt de fysiske og psykiske faktorene ved sykdommen. Her var det et fokus på målsetting, hva pasientene trengte for å regulere følelser og forbedre forhold med andre. Det ble satt langtidsmål relatert til selvtilfredshet og interpersonlig fungering, heller enn umiddelbare symptomreduering. Dette ble gjort for å øke fysisk fungering, og fokusere på å dempe faktorer som kunne skape smertefulle erfaringer for pasienten.

Den standardiserte CBT behandlingen ble utført av tre terapeuter med utdanning innen kognitiv terapi ved St. Olavs hospital i Trondheim. Terapien var basert på tidligere behandlinger av CFS/ME og fokuserte på fryktbasert unngåelsesadferd. Behandlingen så på hvordan forholdet mellom kognisjon og adferd leder til responser. Intervensjonen foregikk over 16 uker med en såkalt “booster” fire uker etter avsluttet behandling for å følge opp, og

se på pasientens utvikling etter behandlingsslutt. Intervensjonen har mange av de samme elementene som nevnt i KCBT som målsetting, forklaring av symptomene, samt hjemmelektse i form av lesestoff relatert til sykdommen. CBT har også et fokus på moderering av aktivitet, der det ble diskutert hvorvidt overdreven hvile/aktivitet kan være med å forverre symptomene. Jevnlig moderat aktivitet ble heller anbefalt for å hindre at pasienten mistet muskelstyrke. For å gjenvinne selvtillit ble det også anbefalt å utføre moderate aktiviteter, ved å utføre enkle fysiske øvelser morgen og kveld, for å føle progresjon. Ved å ha et lavt utgangspunkt gjør man det mulig å oppleve progresjon ved å utføre handlingen (Gotaas et al., 2021).

**Analyse.** For å teste hypotese 1 ble pasientenes svar om allmenntilstand etter behandling brukt i en logistisk regresjonsanalyse. CGI skalaen ble kodet om til en dikotom variabel, der verdiene 6 (bedre), og 7 (mye bedre) ble ansett som klinisk relevant (McBeth, 2012; Richards og Scott 2002; Fulcher og White, 1997). For å teste hypotese 2, ble CBT og KCBT selektert videre til individuelle analyser. Det ble utført logistiske regresjonsanalyser for begge behandlingstiltakene for å finne justerte- og ujusterte verdier. Prediktoren som ble inkludert var selvrapportert smerte før oppstart av behandling, ved randomisering. Det var også mulig å bruke et tidligere målepunkt, der pasientene hadde oppgitt smerte ved utredning, men det ble ansett som mer relevant å se på effekten i løpet av- og etter behandlingsprosessen. Vedlegg 1.2 viser en oversikt over måletidspunkt for de ulike behandlingene. I tillegg ble endring i smerte (post- minus pre-behandling) inkludert for å se hvorvidt pasientenes vurdering av allmenntilstand er assosiert med endringer i smerte. Data ble analysert av SPSS versjon 27.00

## Resultat

Data fra 232 pasienter ble selektert til videre analyser, der 81.5% var kvinner og 18.5% menn. Alderen på pasientene varierte fra 18 til 61 år mellom menn ( $M=35.49$ ,  $SD=11.09$ ,  $N=43$ ), og kvinner ( $M=35.47$ ,  $SD=11$ ,  $N=189$ ). 101 pasienter besvarte CGI skjemaet ved endt behandling ( $N=52$ , KCBT), ( $N=49$ , CBT), og 98 besvarte CGI skjemaet 1 år etter endt behandling ( $N=52$ , KCBT), ( $N=46$ , CBT). Primære analyser viser at smerte var ikke-signifikant assosiert med allmenntilstand etter behandling ( $OR=0.77$ , 95%  $CI=[0.58, 1.02]$ ,  $p=0.06$ ), men signifikant assosiert med allmenntilstand 1 år etter behandling ( $OR=0.6$ , 95%  $CI=[0.45, 0.89]$ ,  $p=0.01$ ). Endring i smerte var signifikant assosiert med allmenntilstand etter behandling ( $OR=0.69$ , 95%  $CI=[0.5, 0.97]$ ,  $p=0.003$ ) og ved 1 års måling ( $OR=0.55$ ,

95% CI=(0.37, 0.82),  $p=0.003$ ). Behandlingsgruppene viste en reduksjon i smerter etter behandling ( $N=104$ ,  $M=-0.47$ ,  $SD=1.68$ ) og ved 1 års måling ( $N=99$ ,  $M=-0.63$ ,  $SD=1.78$ ). Alder viste ikke signifikante verdier etter behandling ( $OR=0.98$ , 95% CI=[0.4, 1.03],  $p=0.41$ ), og ved 1 års måling ( $OR=0.99$ , 95% CI=[0.95, 1.04],  $p=0.66$ ). Kjønn viste ikke signifikante verdier etter behandling ( $OR=0.66$ , 95% CI=[0.2, 2.21],  $p=0.5$ ), og ved 1 års måling ( $OR=0.75$ , 95% CI=[0.22, 2.53],  $p=0.65$ ). Behandlingsgruppene (CBT+KCBT) var ikke signifikant assosiert med allmenntilstand etter behandling ( $OR=0.88$ , 95% CI=[0.58, 1.02],  $p=0.79$ ) og ved 1 års måling ( $OR=2.14$ , 95% CI=[0.76, 6.06],  $p=0.15$ ). Tabell 1.2 og 1.3 gir en oversikt av resultatene fra primære analyser. Det ble testet for interaksjonseffekter etter behandling, der det ble funnet en signifikant interaksjonseffekt mellom smerte og intervensjon ( $OR=0.52$ , 95% CI [0.29, 0.93],  $p=.03$ ). Og en signifikant interaksjonseffekt mellom endring i smerte og intervensjon ( $OR=2.18$ , 95% CI [1.04, 4.56],  $p=0.04$ ). Det ble testet for interaksjonseffekter 1 år etter behandling, der det ble funnet en signifikant interaksjonseffekt mellom smerte og intervensjon ( $OR=0.48$ , 95% CI [0.25, 0.92],  $p=0.03$ ), men ikke en signifikant interaksjonseffekt mellom endring i smerte og intervensjon ( $OR=2.17$ , 95% CI [0.94, 4.99],  $p=0.07$ ). Siden intervensjonsgruppene (KCBT og CBT) viste flere interaksjonseffekter var det hensiktsmessig å fortsette med videre analyser av de individuelle behandlingsmetodene. KCBT viste en signifikant assosiasjon mellom smerte og allmenntilstand etter behandling ( $OR=0.58$ , 95% CI=[0.37, 0.92],  $p=0.02$ ) og et år etter behandling ( $OR=0.47$ , 95% CI=[0.28, 0.79],  $p=0.004$ ). Endring i smerte viste en ikke-signifikant assosiasjon med allmenntilstand etter behandling for KCBT ( $OR=0.84$ , 95% CI=[0.56, 1.26],  $p=0.39$ ), men en signifikant assosiasjon 1 år etter behandling ( $OR=0.59$ , 95% CI=[0.37, 0.94],  $p=0.03$ ). KCBT viste en reduksjon av smerte etter behandling ( $N=53$ ,  $M=-0.47$ ,  $SD=1,75$ ) og 1 år etter behandling ( $N=53$ ,  $M=-0.66$ ,  $SD=1,75$ ). En oversikt av resultatene fra analyser som undersøkte KCBT vises i tabell 1.4 og 1.5. CBT viste en ikke-signifikant assosiasjon med allmenntilstand etter behandling ( $OR=0.93$ , 95% CI=[0.62, 1.41],  $p=0.75$ ) og ved 1 års måling ( $OR=0.81$ , ) 95% CI=[0.5, 1.33],  $p=0.41$ ). Endring i smerte viste en signifikant assosiasjon med allmenntilstand etter behandling ( $OR=0.45$ , 95% CI=[0.23, 0.89],  $p=0.02$ ) og ved 1 års måling ( $OR=0.41$ , 95% CI=[0.18, 0.91],  $p=0.03$ ). CBT viste en reduksjon av smerte etter behandling ( $N=51$ ,  $M=-0.47$ ,  $SD=1.62$ ) og ved 1 års måling ( $N=46$ ,  $M=-0.59$ ,  $SD=1.83$ ). En oversikt av resultater fra analyser som undersøkte CBT vises i tabell 1.6 og 1.7.



Tabell 1.2

*Logistisk regresjonsanalyse med CGI som dikotom utfallsvariabel for begge behandlingene*

	Ujustert			Justert		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
Alder	0.96	[0.93, 1]	<b>0.05</b>	0.98	[0.4, 1.03]	0.41
Kjønn*	0.81	[0.29, 2.3]	0.7	0.66	[0.2, 2.21]	0.5
Behandling**	0.74	[0.32, 1.68]	0.47	0.88	[0.34, 2.27]	0.79
Smerte	0.85	[0.66, 1.09]	0.2	0.77	[0.58, 1.02]	0.06
Smerteendring.	0.75	[0.56, 1.01]	0.55	0.69	[0.5, 0.97]	<b>0.03</b>

*Notat:* \*Kvinner brukt som referanseverdi \*\*KCBT + CBT der CBT er brukt som referanseverdi. Tabellen viser variablene når de ble analysert alene (ujustert), og sammen (Justert). Signifikante verdier er fremhevet

Tabell 1.3

*Logistisk regresjonsanalyse med CGI som dikotom utfallsvariabel for begge behandlingene, (1 år)*

	Ujustert			Justert		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
Alder	0.97	[0.94, 1.1]	0.19	0.99	[0.95, 1.04]	0.66
Kjønn*	1.04	[0.36, 2.99]	0.94	0.75	[0.22, 2.53]	0.65
Behandling**	1.43	[0.59, 3.44]	0.47	2.14	[0.76, 6.06]	0.15
Smerte	0.81	[0.63, 1.05]	0.11	0.64	[0.45, 0.89]	<b>0.01</b>
Smerteendring.	0.66	[0.48, 0.92]	<b>0.01</b>	0.55	[0.37, 0.82]	<b>0.003</b>

*Notat:* \*Kvinner brukt som referanseverdi \*\*KCBT + CBT der CBT er brukt som referanseverdi. Tabellen viser variablene når de ble analysert alene (ujustert), og sammen (Justert). Signifikante verdier er fremhevet

Tabell 1.4

*Logistisk regresjonsanalyse med CGI som dikotom utfallsvariabel for KCBT*

	Ujustert			Justert		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
Alder	0.96	[0.9, 1.1]	0.11	0.97	[0.91, 1.04]	0.38
Kjønn*	1	[0.29, 3.49]	1	0.61	[0.14, 2.7]	0.51
Smerte	0.65	[0.44, 0.95]	<b>0.03</b>	0.58	[0.37, 0.92]	<b>0.02</b>
Smerteendring.	0.94	[0.66, 1.34]	0.72	0.84	[0.56, 1.26]	0.39

*Notat:* \*Kvinner brukt som referanseverdi. Tabellen viser variablene når de ble analysert alene (ujustert), og sammen (Justert). Signifikante verdier er fremhevet

Tabell 1.5

*Logistisk regresjonsanalyse med CGI som dikotom utfallsvariabel for KCBT, 1 år etter behandling*

	Ujustert			Justert		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
Alder	0.98	[0.94, 1.03]	0.11	1	[0.94, 1.06]	0.99
Kjønn*	1.27	[0.38, 4.24]	0.69	0.97	[0.24, 4.01]	0.97
Smerte	0.61	[0.41, 0.9]	<b>0.01</b>	0.47	[0.28, 0.79]	<b>0.004</b>
Smerteendring.	0.78	[0.55, 1.13]	0.19	0.59	[0.37, 0.94]	<b>0.03</b>

*Notat:* \*Kvinner brukt som referanseverdi. Tabellen viser variablene når de ble analysert alene (ujustert), og sammen (Justert). Signifikante verdier er fremhevet

Tabell 1.6

*Logistisk regresjonsanalyse med CGI som dikotom utfallsvariabel for CBT*

	Ujustert			Justert		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
Alder	0.96	[0.92, 1.02]	0.25	1	[0.93, 1.06]	0.91
Kjønn*	0.67	[0.06, 6.93]	0.73	0.53	[0.5, 5.86]	0.61
Smerte	1.13	[0.79, 1.6]	0.5	0.93	[0.62, 1.41]	0.75
Smerteendring.	0.46	[0.24, 0.87]	<b>0.02</b>	0.45	[0.23, 0.89]	<b>0.02</b>

*Notat:* \*Kvinner brukt som referanseverdi. Tabellen viser variablene når de ble analysert alene (ujustert), og sammen (Justert). Signifikante verdier er fremhevet

Tabell 1.7

*Logistisk regresjonsanalyse med CGI som dikotom utfallsvariabel for CBT, 1 år etter behandling*

	Ujustert			Justert		
	OR	(95% CI)	P	OR	(95% CI)	P
Alder	0.95	[0.89, 1.02]	0.16	0.98	[0.91, 1.05]	0.5
Kjønn*	0	[0.0,0.0]	1	0	[0.0, 0.0]	1
Smerte	1.1	[0.75, 1.61]	0.62	0.81	[0.5, 1.33]	0.41
Smerteendring.	0.42	[0.2, 0.9]	<b>0.03</b>	0.41	[0.18, 0.91]	<b>0.03</b>

*Notat:* \*Kvinner brukt som referanseverdi. Tabellen viser variablene når de ble analysert alene (ujustert), og sammen (Justert). Signifikante verdier er fremhevet

## Diskusjon

Resultatene viser at smerte har større påvirkning på KCBT sammenlignet med CBT. Dette betyr at CFS/ME pasienter med smerter har lavere odds for å forbedre allmenntilstand hvis de får KCBT. Resultatene er interessante siden Gotaas et al., (2021) fant at allmenntilstand forbedret seg i større grad ved KCBT, i forhold til CBT. Denne masteroppgaven illustrerer at dette ikke gjelder pasienter som erfarer smerter. KCBT kan skape en større belastning for CFS/ME pasienter som erfarer smerte, som peker på et behov for smertebehandling så vel som KCBT for denne delen av pasientgruppen. Når det gjelder endring av smerte er resultatene tvetydig, men peker i retning av at CBT gruppen viser større effekt av endring i smerte på allmenntilstand siden den er signifikant- og viser sterkere OR verdier ved begge måletidspunktene. Dette betyr at det ikke er hvorvidt pasientene føler smerte forut for behandling som påvirker CBT, men om smerten endrer seg i løpet av behandlingen.

Jeg fant delvis støtte for hypotese 1. Smerte viste seg og være ikke-signifikant etter behandling, men signifikant 1 år etter behandling med en odds-ratio (OR) på 0.64. OR verdier representerer hvordan oddsen forandrer seg med en enhet økning i variabelen som holder alle andre variabler konstant. For denne masteroppgaven vil det bety at når pasientenes smerte øker med et punkt, senkes også oddsen for at behandlingen skal forbedre allmenntilstand med rundt med 0.46 ett år etter behandling. Dette betyr at smerte spiller en rolle for pasientenes allmenntilstand etter et år, men ikke nødvendigvis rett etter behandlingsslutt. Mennesker som opplever kronisk smerte har ofte svekket eksekutive funksjoner, noe som medfører at man ikke er like kognitivt fleksibel. Dette betyr at pasienter med smerter har vanskeligere med å være oppmerksom, tolke og huske informasjon (Jacobsen et al., 2020). Jacobsen et al., (2021) sammenligner kognitive vansker hos pasienter som hadde nevropatisk smerte og fibromyalgi med en kontrollgruppe. De som hadde nevropatisk smerte og fibromyalgi viste verre reaksjonstid, sammenlignet med den friske kontrollgruppen. Nedsatt funksjon på oppmerksomhetskrevede hukommelsesøvelser er relatert til vansker med å huske rask eller avansert informasjon, noe som kan gjøre innlæring av ny informasjon vanskelig. Vansker med kognitiv infleksibilitet ved kroniske smerter kan være et produkt av trusselovervåkning og hyperårvåkenhet mot smertefull stimuli. Til å begynne med kan være adaptivt, men etter hvert redusere pasientens funksjonsnivå (Vlaeyen og Linton, 2012). Dette kan medføre stimuli-respons læring (klassisk betinging), der smerte blir assosiert med spesifikke bevegelser. Den negative assosiasjonen mellom bevegelse og

smerte kan fasilitere en generalisering av smerten. Etter hvert vil bevegelser, aktiviteter og anstrengelse bli assosiert med smerte. Pasienten kan dermed begynne å frykte situasjoner som har fremkalt smerte, noe som kan skape unngåelsesadferd. Dette kan beskrives som en form for læring der mentale regler og hukommelse begynner å lede adferd (Barnes, 1994).

CFS/ME pasienter med smerter kan dermed ha utfordringer med læring, og dermed ikke ha like god effekt av kognitiv adferdsterapi. En studie fra Cella, Chalder, og White (2011) fordelte CFS/ME pasienter i 4 grupper og fant at gruppen som oftere rapporterte om skjelving, vektendring og smerter var assosiert med dårligere resultat etter kognitiv adferdsterapi, sammenlignet med de andre gruppene. CFS/ME pasienter er altså ikke en homogen gruppe, der det kan være at pasienter vil ha bedringseffekt av ulike typer behandling med ulikt fokus. Helsedirektoratets (2015) veileder viser også til at et av symptomene til CFS/ME pasientene er muskler og leddsmerter samt migrene. Der de skrev at stemningslidelser og stress kan oppstå som følger av reaksjon på sykdommen og føre til økte smerter og utmattelse. En annen grunn til at kognitiv adferdsterapi kan være mindre effektivt på pasienter med mye smerte kan forstås gjennom Helsedirektoratets (2015) veileder her vises det at bruk av muskelkraft kan gi store smerter, og hos pasienter med alvorlige symptomer kan det i noen tilfeller utløses lengre funksjonsnedsettelse i kroppsdelen under belastning. Reaksjonen trenger heller ikke å komme med en gang, der smertene kan komme forsinket.

Jeg fant støtte for hypotese 2. Smerte viste seg å være signifikant assosiert med utfallet på KCBT etter- og 1 år etter behandling. Dette var ikke tilfellet for CBT, hverken etter- eller 1 år etter behandling. Det var forventet at KCBT skulle vise en større negativ assosiasjon med allmenntilstand, der smerte viste signifikante verdier justert og ujustert. Dette er interessant, siden smertevariabelen ikke var signifikant når begge behandlingene ble analysert. OR verdiene viste større effekt for KCBT enn CBT etter- og ett år etter behandling. Dette kan skyldes at KCBT er mer intensivt enn standardisert adferdsterapi. Pasientene må prøve å trappe opp til funksjonsnivå på en kortere tidsperiode enn ved CBT. Pasientene kan derfor komme under større fysiske- og kognitive belastninger. Dette kan medføre at smertepasienter forverrer symptomene og ikke får samme effekt av en mer intensiv fremgangsmåte. For CBT pasienter derimot, påvirket ikke smerte behandlingen. Dette er interessant på grunn av interaksjonseffekten i primære analyser, der sammenhengen mellom grupper og smerte ble undersøkt. Resultatene kan tyde på at det er store forskjeller på hvordan smerte påvirker de ulike behandlingsprogrammene, der smerte ikke påvirker

allmenntilstand for pasienter som mottar CBT i motsetning til KCBT. De ujusterte verdiene for CBT analysene viser også at smerte før behandling kan være med å forbedre sannsynligheten for økt allmenntilstand. Dog er denne effekten ikke signifikant, og forsvinner ved justering av tabellen.

Jeg fant støtte for hypotese 3. Endring i smerte for begge behandlingene var signifikant etter- og 1 år etter behandling når verdiene var justert. Dette tyder på at bedring i allmenntilstand ikke nødvendigvis henger sammen med om man føler smerte eller ikke. Dette er interessant der det er endring i smerten i løpet av behandling som kan ha størst påvirkning på allmenntilstand både etter- og 1 år etter behandling. Dette tyder på at positive endringer i pasientenes smerte forbedrer allmenntilstand. Det viste seg også at endring i smerte etter 1 år hadde mer å si enn rett etter behandling, der OR verdier og signifikansnivå ble forsterket. Dette kan skyldes at selve behandlingsprosessen kan være en belastning for CFS/ME pasienter, der endringer i smerte gir en større effekt over tid når pasientgruppen har kommet tilbake til vanlige rutiner. Det som er interessant er at endring i smerte kun påvirket KCBT 1 år etter behandling. På en side kan disse resultatene bety at smertemestring for KCBT pasienter er mindre avhengig av utfallet, der også OR verdiene viser mindre effekt av smerteendring, kontra smerte før behandling. På en annen side kan det være at endring i smerte først viser en effekt over tid, der pasientene kan oppleve en midlertidig redusert allmenntilstand rett etter behandling som følge overbelastning, noe som leder pasientene til å undervurdere effekten endring i smerte har hatt på allmenntilstand. Endring i smerte har relativt stor påvirkningskraft for å forbedre allmenntilstand hos pasienter som mottar CBT. Resultatene kan tyde på at smerteendring har en større påvirkning for CBT gruppen enn det har for KCBT gruppen. For CBT gruppen kan smertemestring være en mekanisme som gir pasientene muligheten til å gjenvinne funksjonsnivå, og konsentrasjon som vil være med å forbedre pasientens allmenntilstand. Så hvorfor viser ikke en endring i smerte en mindre effekt for KCBT pasienter? Det kan være at CBT gruppen i større grad fokuserer på endring i smerte som en forbedring på allmenntilstand, der livskvaliteten blir forbedret ved hjelp av smertereduksjon. KCBT og CBT kan ha hatt ulikt fokus i sitt behandlingsprogram. Siden det potensielt har vært forskjellig innhold i behandlingsmetodene, kan dette ha ført til at pasienter vektlegger smerte ulikt når det kommer til vurdering av allmenntilstand.

De ulike signifikansnivåene for smerte etter og 1 år etter behandling kan komme som følge av interaksjonseffektene som viste seg å være signifikant, der individuelle analyser av KCBT og CBT viste store forskjeller både i smerte og smerteendring. Alder viste seg også

marginalt å være signifikant etter behandling når verdiene var ujustert, men signifikansnivået endret seg drastisk når de andre variablene ble introdusert. Odds ratioen tyder på at Alder uansett signifikansnivå har liten effekt på utfallsvariabelen, noe som forsterker troen på at de justerte verdiene viser større nøyaktighet. Kjønn viste ingen signifikansnivå uavhengig av analyser, men det bør noteres at OR-verdiene viste større effekt etter justering. Alder og kjønn kan derfor med større sikkerhet ekskluderes som konfunderende variabler. Det er også interessant å se på forskjellene mellom behandlingsvariabelen (KCBT+CBT) etter- og 1 år etter behandling, der behandling viser en endret effekt mellom måletidspunktene. Det kan se ut til at effekten snur, der behandling gir lavere odds for å forbedre allmenntilstand etter behandling, men større odds for å bli bedre ett år etter behandlingen. Dette kan skyldes at KCBT og CBT var krevende, men at lærdom fra adferdsterapien manifesterte seg i ettertid av behandling. Dette kan også skyldes at mange CFS/ME pasienter blir bedre over tid, dog skal man ikke se for mye på disse variablene, der ingen av assosiasjonene var signifikant. Den signifikante interaksjonseffekten mellom smerte og smerteendring på behandlingsgruppene gjorde at det var hensiktsmessig å analysere KCBT og CBT hver for seg for å undersøke variablene.

## **Begrensninger**

Det finnes begrensninger ved bruk av CGI skjema. Rampakakis et al., (2015) mente at pasienter med lav funksjonsnedsettelse rapporterer liten variasjon over tid, sammenlignet med pasienter som har stor funksjonsnedsettelse. Dette kan særlig være tilfelle i skalaer som vurderer allmenntilstand over lang tid, der bias kan forekomme ved gjenerindring. Siden Almenntilstand er et subjektivt mål, kan CFS/ME pasienter individuelt vurdere symptomer, smerter og effekt av behandling ulikt. Det kan være relevant og en styrke for studier å vite pasientenes perspektiv, men siden det ikke spesifiseres hvilket aspekt av allmenntilstand som måles blir det en vurdering som er opp til pasientene selv. Forkmann et al., (2011) anbefalte at flere selvrapporterings- og helsearbeider-skjema ble benyttet samtidig, for å få innsyn i pasientens perspektiv. Andre variabler som kan inkluderes i forskning rundt CFS/ME pasienter med smerte, er grad av utmattelse, fysisk- og kognitiv funksjon etter behandling (Gotaas et al., 2021). Å inkludere flere utfallsvariabler kan gi et mer valid og nyansert bilde av sammenhengen mellom smerte og CFS/ME. Dette kan lede forskere til å kunne identifisere faktorer som leder til smerte, samt implementere målrettede smertereduksjonstiltak for pasientgruppen.

Det er også potensielle problemer med å forske på behandlingstiltak rundt CFS/ME, der man i dagens medisinske paradigme ikke med sikkerhet kan fastslå hvilke behandlingstiltak som er mest effektiv for pasientene. Rådgivning, adferd og rehabiliteringsterapi kan delvis hjelpe CFS/ME pasienter, men det er fortsatt manglende bevis for effektiviteten de har for pasientgruppen (Castro-Marrero et al., 2017). Geraghty et al., (2019) utførte en review av kognitiv adferdsterapi som behandlingsmetode, og fant at metoden mangler bevis for suksess i behandling av CFS/ME. De mente at resultater fra behandlingsstudier av CFS/ME ikke reflekterte hvordan pasientene selv opplevde behandlingen. I tillegg fant Geraghty, et al., (2019) at kognitiv adferdsterapi kan ignorere biologiske bevis på patologiske- og fysiologiske abnormaliteter i pasienter, og har begrenset validitet i påstanden om at psykologisk adferdsterapi bør være hovedbehandlingen av CFS/ME. Hvis man vurderer å implementere behandling av smerte i kognitiv adferdsterapi hos CFS/ME pasienter, kan det være viktig å stille seg spørsmål om hvorvidt det lønner seg å assimilere nye smertelindrende tiltak i eksisterende behandling. Det kan hende det bør skje en akkomodasjon, der helsepersonell og forskere må restrukturere hvordan man tenker rundt sykdommen, og finner nye behandlingstiltak basert på hva man vet om CFS/ME.

### **Fremtidig forskning**

Hittil finnes det ikke spesifiserte protokoller for behandling av smertelindring ved CFS/ME (Nijs et al., 2012). Nijs et al., (2011) mente at dersom pasienten er under kognitiv terapibehandling bør terapien formes rundt mestring av smerter etter samme prinsipp som ved andre pasienter med smertelidelser. Pasienten som opplever smerter kan ha behov for medikamentell smertelindring. Medikamentene kan gi effekt som ved andre kroniske smertesykdommer der pasientene opplever sensitisering i nervesystemet. Det finnes dessverre manglende studier av smertebehandlinger ved CFS/ME (Nijs et al., 2012). Derfor vil det være en god idé å studere smertelindrende tiltak som kan gagne CFS/ME pasienter. Deler av pasientgruppen erfarer smerter, og denne masteroppgaven peker på at smerte kan begrense behandlingssuksess ved KCBT. Smerte var assosiert med dårligere allmenntilstand ved alle mål hos pasienter som mottok KCBT, noe som peker på at smerte kan være en av de sentrale hemmende effektene i behandlingen. Nijs et al., (2012) fant at en intensiv opplæring om biologien bak smerten CFS/ME pasienter erfarer kan være en god kortsiktig løsning. Dette innebærer å forklare pasienten om sensitisering i sentralnervesystemet, og hvordan det påvirker kroppens smerteresponser. Masteroppgaven belyser ikke hvilke aspekter ved allmenntilstand som blir bedre som følge av smertereduksjon. Det vil i fremtiden være



interessant å inkludere spørsmål om pasientenes egen vurdering av hvilke smertesyndrom som har blitt redusert, og hvilke spesifikke aspekter ved allmenntilstand dette har påvirket.

Siden endring i smerte viser en assosiasjon med allmenntilstand i primæranalysene, ved CBT og delvis KCBT, er det potensielt behov for endring i fokus fra symptomer forut for behandling, til endring i løpet av behandling når det kommer til CFS/ME. Pasientene vurderer at allmenntilstanden avhenger i størst grad av hvorvidt det er en endringen i smerte, noe som gjør at det må fokuseres på hvordan positive endringer i pasientgruppen står sentralt i behandling. Fokuset i CFS/ME behandling ligger ofte på behandling av symptomene som oppstår i forbindelse med sykdommen. En CFS/ME pasient med reduserte smerter har fortsatt ikke blitt kvitt sykdommen, bare et aspekt ved den. Et fravær av et negativ er ikke det samme som noe positivt. I stedet for å gå punktvis til verks på den lange listen med CFS/ME-symptomer, bør det kanskje skiftes perspektiv. Det finnes ofte unntak fra situasjoner, der fokuset heller bør ligge på forstørre unntak fra vansker, ved å bli klok på det som skjer når pasienten lykkes med et vanskelig aspekt ved sykdommen. Denne forskjellen kan illustreres gjennom Sigmundsson (2008) sitt skille mellom problemfokusert-, og løsningsfokusert tilnærming. Som presentert i introduksjonsdelen av masteroppgaven, kan mye av kognitiv adferdsterapi komme under problemfokusert tilnærming. Problemet med å behandle CFS/ME pasienter etter denne tilnærmingen, er at ved å fjerne ett og ett symptom gjør man ingenting med den underliggende sykdommen. Det kan hende at en bedre måte å behandle CFS/ME pasienter er ved å prøve identifisere ressurser hos pasientene. Altså å undersøke hva pasientene er gode på, for så å forsterke og videreutvikle styrker. Å forstå årsaken til et problem og betingelsene for at problemet opprettholdes, er ikke nødvendigvis det samme som å finne en løsning på problemet. I stedet for å rette forstørrelsesglasset mot det som har gått galt, så ønsker man i en løsningsfokusert tilnærming å forsterke unntak fra vansker, ved og heller finne ut hva som skjer når pasienten lykkes. Hvis man ser på endring i smerte vil man analysere hvorfor og hvordan ting gikk bra for pasienten. Her ønsker man å finne kjernefaktorene bak handlinger som var vellykket, slik at man målrettet vil kunne gjenta suksessfulle strategier. Ved å øke antall unntak fra problem, kan positive erfaringer på sikt overveie vanskene, slik at antall suksessfulle handlinger dominerer de mislykkede. Her vil pasientene stå i fokus, der filosofien er at den som eier problemet selv vet best. Det som her er en fordel for pasientene, er at tempo, metode, mål og evaluering er opp til pasientene selv (Sigmundsson, 2008). Problemfokuserte- og løsningsfokuserte tilnærminger er ikke nødvendigvis polariserte motsetninger, der behandlere benytter seg av begge strategiene.

Kognitiv adferdsterapibehandlingen i denne masteroppgaven bruker gradert opptrapping av aktivitet, som kan lede til at pasientene føler progresjon, men for at en et løsningsfokusert perspektiv skal fungere så er det viktig at det er pasientene, og ikke behandlerne som styrer alle faktorene. Selv om det er en dialog med pasientene rundt hvilket funksjonsnivå de vil oppnå ved gradvis opptrapping av aktivitet, så er ikke opptrapping av aktivitet et mål som pasientene har valgt selv. Det vil ikke hjelpe forskerne å vite hva man vil redusere, hvis pasientene ikke selv kan bestemme hva de ønsker av forbedring. Først når pasienten har en nyanserte oppfatning av hva som skal erstatte egne problemer, vil man i en løsningsfokusert tilnærming lykkes. Pasienten vil finne rom for vekst, der man fokuserer på å beskrive gode løsningsstrategier, istedenfor å sette ord på problemer som kan forsterke et negativt fokus. Et fokus på vansker kan gå på bekostning av mestringsstrategier, der man ikke ønsker å forsterke problemer ved å gi dem oppmerksomhet. Kognitiv adferdsterapi vil identifisere og løse utfordringer til pasienten. Å sette ord på det negative, leder ikke alltid til mindre negativitet, men kan føre til en rettferdiggjøring av situasjonen. Derfor bør det kanskje vies mindre tid til fortiden, der man ikke er like interessert i årsaksforklaringer i en løsningsfokusert tilnærming. Løsningsfokusede tilnærminger har sirkulære antagelser, der det ikke er en fastsatt begynnelse og slutt (Sigmundsson 2008). Sigmundsson (2008) mente det er mer hensiktsmessig å jobbe med mange små endringer i positiv retning, for å forstørre unntak fra vansker. Når man tar for seg en pasientgruppe som CFS/ME, så vil mestring, selv i små doser kunne være mer motiverende enn å prøve å bli kvitt symptomer. Ved å ha et løsningsfokusert perspektiv kan motivasjon og innsats øke ved å oppleve mestring. For å illustrere det gjennom et eksempel så vil et problemfokusert perspektiv prøve å forbedre pasientens smertesymptomer. Problemet oppstår hvis pasienten ikke opplever å lykkes med å forbedre noen av de negative aspektene ved sykdommen, noe som kan lede til mindre tiltro til behandleren og behandlingsmetoden. På den ene siden finner man studier som viser at CFS/ME med milde og moderate symptomer har effekt av kognitiv adferdsterapi både for voksne (White et al., 2011) og unge (Knoop et al., 2008; Knight, Scheinberg og Harvey, 2013). På den andre siden så blir noen av disse studiene kritisert av pasientene selv, på grunn av at pasientene selv ikke opplevde at resultatene fra forskningen samsvarte med deres egne opplevelser (Vink 2016). Annen kritikk har gått på at kognitiv adferdsterapi og gradert trening kun gav marginale bedringer og at aktivitetsnivå etter behandlingsslutt ikke ble målt. Studiene viste også at kognitiv adferdsterapi ikke gave noen effekt på økt deltagelse i arbeidslivet (Maes og Twisk, 2009; Brown, Khorana og Jason, 2010). Siden det er usikkerhet rundt behandlingstiltak for CFS/ME, kan det være lurt å tenke i nye retninger når det kommer

til forskning og behandling av pasienter, for å finne behandlingsstrategier som har et mestring- og løsningsfokuseret perspektiv. Et løsningsfokuseret perspektiv vil be pasienten selv undersøke hva vedkommende gjør på dager det oppleves mindre smerter. Ved å finne pasientens styrker kan man bygge på en følelse av mestring, der det å få bekreftelse på at man lykkes med noe kan være en motiverende faktor.

## **Implikasjoner**

White (2007) mente det var en større andel leger som benektet at sykdommen CFS/ME eksisterte, noe som kan skyldes mangelen på en biomarkør, som kan lede helsearbeidere til å se på CFS/ME som en atypisk form for depresjon. Folk flest vil antagelig forstå alvorligheten ved en sykdom som kreft og tilby omsorg, men i en nyhetsartikkel av Tinnmannsvik, Skovly og Antonsen (2019) argumenteres det for at forståelsen er langt dårligere når en pasient forteller at de har en kronisk utmattelsessykdom som CFS/ME. Det er viktig å forske på CFS/ME for å få fjernet feilaktig informasjon og fordommer rundt sykdommen, så man kan gi pasientene et godt behandlingstilbud og muligheten til å få hjelp. Ifølge diagnosekriteriene klassifiseres CFS/ME som en kronisk sykdom. Det medfører at sykdomsforløpet for pasienten er langvarig, og gjør at noen kan ha redusert eller svært dårlig funksjonsevne over lengre perioder i livet. Derfor er et svært relevant aspekt ved CFS/ME å finne behandlingstiltak som forbedrer den generelle allmenntilstanden til pasientene. Denne studien er viktig for å vise at CFS/ME pasienter ikke er en homogen gruppe, der det kan være behov for individuelle tilpassede behandlingstiltak ved smerter. Forskning rundt smertelindring og kognitiv adferdsterapi kan være samfunnsnyttig, der identifisering og anerkjennning av årsaker til at behandlingstiltak ikke fungerer kan være med å forbedre tilbudet som gis til CFS/ME pasienter. Det å jobbe med å forbedre behandlingstilbudene til CFS/ME pasientene, kan lede til mindre pasientkø, og et bredere tilbud til de syke. Derfor er det også viktig å identifisere faktorer som kan begrense suksessen av nye behandlingsformer som KCBT. Ved å bevise at smerte er med å redusere effekten på KCBT, kan man begynne å implementere smertelindrende tiltak, slik at det kontinuerlig jobbes med å forbedre allmenntilstand til pasientgruppen.

## **Konklusjon**

En logistisk regresjonsanalyse avdekket en ikke-signifikant sammenheng mellom smerte og CGI etter behandling. Ved 1 år etter behandling, viste analysene dog en signifikant sammenheng mellom smerte og CGI, noe som tydet på at det eksisterer en sammenheng

mellom variablene, men fremtidige studier bør se på om denne viser seg å være robust. En signifikant sammenheng ble funnet mellom endring i smerte og CGI etter- og 1 år etter behandling, som pekte på at endring i smerte var den største faktoren som påvirket hvorvidt pasientene vurderte forbedret allmenntilstand. Det var en signifikant interaksjonseffekt mellom smerte før behandling og behandlingsgruppene, så KCBT og CBT ble selektert for videre analyser. Logistiske regresjonsanalyser med KCBT viste signifikant sammenheng mellom smerte og CGI etter- og 1 år etter behandling, som viser at smerte predikerer et dårligere utfall for KCBT. Det ble også funnet en signifikant sammenheng mellom endring i smerte og CGI 1 år etter behandling hos KCBT gruppen, som kan tyde på at endring i smerte kan påvirke resultatene over tid. Logistiske regresjonsanalyser viste en ikke-signifikant sammenheng mellom smerte og CBT, som tyder på at smerte kun påvirker pasientenes vurdering av allmenntilstand ved KCBT behandling. Det ble derimot funnet signifikante sammenhenger mellom endring i smerte og CBT behandling etter- og 1 år etter behandling. Dette kan tyde på at smertemestring står sentralt i pasientenes vurdering av allmenntilstand i CBT gruppen. Denne masteroppgaven peker på at det kan være viktigere å se på endring i smerte for noen behandlingsmetoder, enn smerte før behandling. Dette støttes gjennom primære analyser, samt at endring i smerte viste en større sammenheng med CBT, sammenlignet med KCBT. Resultatene støtter delvis teorier som assosierer smerte med redusert effekt av kognitiv adferdsterapi, der sekundære analyser viser at dette kan være tilfellet kun for KCBT på grunn av en økt belastning for pasientene. Siden smerte reduserer effekten av KCBT, vil smertepasienter ha behov for implementering av smertelindrende tiltak ved KCBT.

## Litteratur

- Barber, J. P., Liese, B. S., & Abrams, M. J. (2003). Development of the cognitive therapy adherence and competence scale. *Psychotherapy Research*, 13(2), 205-221.  
doi:10.1093/ptr/kpg019
- Barnes, D. (1994). Stimulus equivalence and relational frame theory. *The Psychological Record*, 44(1), 91+.  
<https://link.gale.com/apps/doc/A15268356/HRCA?u=anon~30aea42&sid=HRCA&xid=882db9e8>
- Brown, M. M., Bell, D. S., Jason, L. A., Christos, C., & Bell, D. E. (2012). Understanding long-term outcomes of chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Psychology*, 68(9), 1028-1035. doi:10.1002/jclp.21880
- Brown, M., Khorana, N., & Jason, L. A. (2010). The role of changes in activity as a function of perceived available and expended energy in nonpharmacological treatment outcomes for me/cfs. *Journal of Clinical Psychology*, 67(3), 253-260. doi:10.1002/jclp.20744
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., . . . Van de Sande, M. I. (2003). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1), 7-115.  
doi:10.1300/j092v11n01\_02
- Carruthers, B.M., Van de Sande, M.I., De Meirleir, K.L., Klimas, N.G., Broderick, G., Mitchell, T., . . . Stevens, S. (2011), Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*, 270: 327-338.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x>
- Castro-Marrero, J., Sáez-Francàs, N., Santillo, D., & Alegre, J. (2017). Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic ENCEPHALOMYELITIS: All roads lead to Rome. *British Journal of Pharmacology*, 174(5), 345-369.  
doi:10.1111/bph.13702
- Cella, M., Chalder, T., & White, P. D. (2011). Does the heterogeneity of chronic fatigue syndrome moderate the response to cognitive behaviour therapy? An exploratory study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 80(6), 353-358. doi:10.1159/000327582

Center for disease control and prevention (CDC). (2021) *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome*. Treatment. Hentet fra <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>

Cockshell, S. J., & Mathias, J. L. (2010). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 40(8), 1253-1267.  
doi:10.1017/s0033291709992054

Dansie, E. J., Heppner, P., Furberg, H., Goldberg, J., Buchwald, D., & Afari, N. (2012). The comorbidity of self-reported chronic fatigue syndrome, post-traumatic stress disorder, and traumatic symptoms. *Psychosomatics*, 53(3), 250-257.  
doi:10.1016/j.psych.2011.08.007

Department of the Official Report (*Hansard*). (2004). *House of Lords, Westminster*. "Lords Hansard text for 22 Jan 2004 (240122-12)". *Publications.parliament.uk*. Hentet fra <https://publications.parliament.uk/pa/ld200304/ldhansrd/vo040122/text/40122-12.htm>

*Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. (2013). Washington (D.C.): American Psychiatric Publishing.

DX Revision Watch (November 22, 2018). "Update on the status of the classification of PVFS, ME and CFS for ICD-11: Part Three: WHO rejects Dr Dua's proposal". Hentet fra <https://dxrevisionwatch.com/tag/disease-classification/>

Encyclopedia of Aging. *Deconditioning*. (n.d.) . Hentet 15 April 2021 fra <https://www.encyclopedia.com/education/encyclopedias-almanacs-transcripts-and-maps/deconditioning>

Ferguson, L., & Scheman, J. (2009). Patient global impression of change scores within the context of a chronic pain rehabilitation program. *The Journal of Pain*, 10(4).  
doi:10.1016/j.jpain.2009.01.258

Field, T. A., Beeson, E. T., & Jones, L. K. (2015). The new ABCS: A PRACTITIONER'S guide to Neuroscience-Informed cognitive-behavior therapy. *Journal of Mental Health Counseling*, 37(3), 206-220. doi:10.17744/1040-2861-37.3.206

Fink, P., & Schröder, A. (2015). Redefining myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JAMA*, 314(1), 85. doi:10.1001/jama.2015.5731

- Forkmann, T., Scherer, A., Boecker, M., Pawelzik, M., Jostes, R., & Gauggel, S. (2011). The clinical global impression scale and the influence of patient or staff perspective on outcome. *BMC Psychiatry, 11*(1). doi:10.1186/1471-244x-11-83
- Freyd, M. (1923). The graphic rating scale. *Journal of Educational Psychology, 14*(2), 83-102. doi:10.1037/h0074329
- Fukuda, S., Kuratsune, H., Tajima, S., Takashima, S., Yamaguchi, K., Nishizawa, Y., & Watanabe, Y. (2010). Premorbid personality in chronic fatigue syndrome as determined by the temperament and Character Inventory. *Comprehensive Psychiatry, 51*(1), 78-85. doi:10.1016/j.comppsy.2009.02.002
- Fukuda, K. (1994). The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine, 121*(12), 953. doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
- Fulcher, K. Y., & White, P. D. (1997). Randomised controlled trial of graded exercise in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ, 314*(7095), 1647-1647. doi:10.1136/bmj.314.7095.1647
- Geffen, D. (1957). An outbreak Of ENCEPHALOMYELITIS in the royal free Hospital group, 1955. *Public Health, 71*, 13-24. doi:10.1016/s0033-3506(57)80004-3
- Geraghty, K., Jason, L., Sunnquist, M., Tuller, D., Blease, C., & Adeniji, C. (2019). The 'cognitive behavioural model' of chronic fatigue syndrome: Critique of a flawed model. *Health Psychology Open, 6*(1), 205510291983890. doi:10.1177/2055102919838907
- Gotaas, M. E., Stiles, T. C., Bjørngaard, J. H., Borchgrevink, P. C., & Fors, E. A. (2021). Cognitive behavioral therapy improves physical function and fatigue in mild and moderate chronic fatigue syndrome: A consecutive randomized controlled trial of standard and short interventions. *Frontiers in Psychiatry, 12*. doi:10.3389/fpsy.2021.580924
- Guy, William (1976). *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology—Revised*. Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol; Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. pp. 218-222. [OCLC 2344751](#). DHEW Publ No ADM 76-338 – via Internet Archive.

- Hamilton, W. T., Gallagher, A. M., Thomas, J. M., & White, P. D. (2005). The prognosis of different fatigue diagnostic labels: A longitudinal survey. *Family Practice*, 22(4), 383-388. doi:10.1093/fampra/cmi021
- Haro, J. M., Kamath, S. A., Ochoa, S., Novick, D., Rele, K., Fargas, A., . . . Jones, P. B. (2003). The clinical global impression-schizophrenia scale: A simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 107, 16-23. doi:10.1034/j.1600-0447.107.s416.5.x
- Heim, C., Wagner, D., Maloney, E., Papanicolaou, D. A., Solomon, L., Jones, J. F., . . . Reeves, W. C. (2006). Early adverse experience and risk for chronic fatigue syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1258. doi:10.1001/archpsyc.63.11.1258
- Helsedirektoratet, (2015). *Nasjonal veileder. Pasienter med CFS/ME: Utredning, diagnostikk, behandling, rehabilitering, pleie og omsorg Til fastleger, helse- og omsorgstjenestene i kommunene og til spesialisthelsetjenesten*. Hentet fra [https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/pasienter-med-cfsme-utredning-diagnostikk-behandling-rehabilitering-pleie-og-omsorg/CFS-ME%E2%80%9320Nasjonal%20veileder%20for%20utredning,%20diagnostikk,%20behandling,%20pleie%20og%20omsorg.pdf/\\_attachment/inline/63b695db-59b0-48e9-9da5-f49a4de282ba:35fd11d1509dd099b5bf142021e5813d10070553/CFS-ME%E2%80%9320Nasjonal%20veileder%20for%20utredning,%20diagnostikk,%20behandling,%20pleie%20og%20omsorg.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/pasienter-med-cfsme-utredning-diagnostikk-behandling-rehabilitering-pleie-og-omsorg/CFS-ME%E2%80%9320Nasjonal%20veileder%20for%20utredning,%20diagnostikk,%20behandling,%20pleie%20og%20omsorg.pdf/_attachment/inline/63b695db-59b0-48e9-9da5-f49a4de282ba:35fd11d1509dd099b5bf142021e5813d10070553/CFS-ME%E2%80%9320Nasjonal%20veileder%20for%20utredning,%20diagnostikk,%20behandling,%20pleie%20og%20omsorg.pdf)
- Helsenorge, (2019). Kronisk utmattelsessyndrom - CFS/ME. Hentet fra <https://helsenorge.no/sykdom/hjerne-og-nerver/cfs-me>
- Hill, N. F., Tiersky, L. A., Scavalla, V. R., Laviertes, M., & Natelson, B. H. (1999). Natural history of severe chronic fatigue syndrome. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 80(9), 1090-1094. doi:10.1016/s0003-9993(99)90066-7
- Jacobsen, H. B., Klungsøyr, O., Landrø, N. I., Stiles, T. C., & Roche, B. T. (2020). MINDflex training for cognitive flexibility in Chronic PAIN: A randomized, Controlled Cross-Over Trial. *Frontiers in Psychology*, 11. doi:10.3389/fpsyg.2020.604832



- Jacobsen, H. B., Stiles, T. C., Stubhaug, A., Landrø, N. I., & Hansson, P. (2021). Comparing objective cognitive impairments in patients with peripheral neuropathic pain or fibromyalgia. *Scientific Reports*, *11*(1). doi:10.1038/s41598-020-80740-0
- Janson, J (2019) *Det Autonome Nervesystemet*. Store Norske Leksikon. Hentet fra [https://sml.sn.no/det\\_autonome\\_nervesystemet](https://sml.sn.no/det_autonome_nervesystemet)
- Jason, L. A., Barker, K., & Abigali, B. (2012) Pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Published in final edited form as: *Reviews in Health Care*, *3*(4), 257-270. doi:10.7175/rhc.v3i4.280
- Jason, L. A., Jordan, K. M., Richman, J. A., Rademaker, A. W., Huang, C., Mccready, W., . . . Frankenberry, E. L. (1999). A community-based study of PROLONGED fatigue and chronic fatigue. *Journal of Health Psychology*, *4*(1), 9-26.  
doi:10.1177/135910539900400103
- Jason, L. A., Jordan, K. M, Miike, T., Bell, D. S., Lapp, C., Torres-Harding, S., . . . Van Hoof, E. L. (2006). A pediatric case definition for Myalgic ENCEPHALOMYELITIS and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, *13*(2-3), 1-44.  
doi:10.1300/j092v13n02\_01
- Jensen, M. P., Karoly, P., & Braver, S. (1986). The measurement of Clinical PAIN INTENSITY: A comparison of six methods. *Pain*, *27*(1), 117-126. doi:10.1016/0304-3959(86)90228-9
- Joyce, J. (1997). The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: A systematic review. *QJM*, *90*(3), 223-233. doi:10.1093/qjmed/90.3.223
- Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., & Pedersen, N. L. (2006). Premorbid predictors of chronic fatigue. *Archives of General Psychiatry*, *63*(11), 1267.  
doi:10.1001/archpsyc.63.11.1267
- Kawli, T., He, F., & Tan, M. (2010). It takes nerves to fight infections: Insights on neuro-immune interactions from *c. elegans*. *Disease Models & Mechanisms*, *3*(11-12), 721-731. doi:10.1242/dmm.003871

- Knight, S. J., Scheinberg, A., & Harvey, A. R. (2013). Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A systematic review. *Journal of Adolescent Health, 53*(2), 154-165. doi:10.1016/j.jadohealth.2013.03.009
- Knoop, H., Stulemeijer, M., De Jong, L. W., Fiselier, T. J., & Bleijenberg, G. (2008). Efficacy of cognitive behavioral therapy for adolescents with chronic fatigue Syndrome: Long-term follow-up of a randomized, controlled trial. *PEDIATRICS, 121*(3). doi:10.1542/peds.2007-1488
- Kremer, E., Atkinson, H. J., & Ignelzi, R. J. (1981). Measurement of pain: Patient preference does not confound pain measurement. *Pain, 10*(2), 241-248. doi:10.1016/0304-3959(81)90199-8
- Light, A. R., Bateman, L., Jo, D., Huguen, R. W., VanHaitsma, T. A., White, A. T., & Light, K. C. (2011). Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Journal of Internal Medicine, 271*(1), 64-81. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x
- Lim, E., Ahn, Y., Jang, E., Lee, S., Lee, S., & Son, C. (2020). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue SYNDROME/MYALGIC encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine, 18*(1). doi:10.1186/s12967-020-02269-0
- Lippestad, W. J., Kurtze, N og Bjerkan, M. A., (2011) Rapport. Status for helse- og omsorgstilbudet til pasienter med CFS/ME i Norge.
- Madsen, E. (2020) Allmenntilstand. *Store Norske Leksikon*. Hentet 06.05.2021 fra <https://sml.snø.no/allmenntilstand>
- Maes, M., & Twisk, F. N. (2009). Chronic fatigue syndrome: la bête noire of the Belgian health care system. *Neuro endocrinology letters, 30*(3), 300–311.
- McBeth, J., Prescott, G., Scotland, G., Lovell, K., Keeley, P., Hannaford, P., . . . Macfarlane, G. J. (2012). Cognitive behavior therapy, exercise, or both for treating chronic widespread pain. *Archives of Internal Medicine, 172*(1), 48. doi:10.1001/archinternmed.2011.555

- Montoya, J. G., Holmes, T. H., Anderson, J. N., Maecker, H. T., Rosenberg-Hasson, Y., Valencia, I. J., . . . Davis, M. M. (2017). Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(34). doi:10.1073/pnas.1710519114
- Mørch, K., Hanevik, K., Rivenes, A. C., Bødtker, J. E., Næss, H., Stubhaug, B., . . . Langeland, N. (2013). Chronic fatigue syndrome 5 years after giardiasis: Differential DIAGNOSES, characteristics and natural course. *BMC Gastroenterology*, *13*(1). doi:10.1186/1471-230x-13-28
- Nijs, J., Paul van Wilgen, C., Van Oosterwijck, J., Van Ittersum, M., & Meeus, M. (2011). How to explain central sensitization to patients with ‘unexplained’ chronic musculoskeletal pain: Practice guidelines. *Manual Therapy*, *16*(5), 413-418. doi:10.1016/j.math.2011.04.005
- Nijs, J. (2012). Pain in patients with chronic fatigue syndrome: Time for specific pain treatment? *Pain Physician*, *5*;15(5;9). doi:10.36076/ppj.2012/15/e677
- Nijs, J., Van Oosterwijck, J., Meeus, M., Lambrecht, L., Metzger, K., Frémont, M., & Paul, L. (2010). Unravelling the nature of postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: The role of elastase, complement c4a and interleukin-1 $\beta$ . *Journal of Internal Medicine*, *267*(4), 418-435. doi:10.1111/j.1365-2796.2009.02178.x
- Norges Myalgisk Encefalopati Forening (n.d) *Hva er ME?* Hentet fra <https://www.me-foreningen.no/om-me/hva-er-me-kort/korte-fakta-om-me/>
- Papadopoulos, A. S., & Cleare, A. J. (2011). Hypothalamic–pituitary–adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, *8*(1), 22-32. doi:10.1038/nrendo.2011.153
- Poeschla, B., Strachan, E., Dansie, E., Buchwald, D. S., & Afari, N. (2013). Chronic fatigue and personality: A twin study of causal pathways and shared liabilities. *Annals of Behavioral Medicine*, *45*(3), 289-298. doi:10.1007/s12160-012-9463-5
- Rampakakis, E., Ste-Marie, P. A., Sampalis, J. S., Karellis, A., Shir, Y., & Fitzcharles, M. (2015). Real-life assessment of the validity of patient global impression of change in fibromyalgia. *RMD Open*, *1*(1). doi:10.1136/rmdopen-2015-000146

- Richards, S. C., & Scott, D. L. (2002). Prescribed exercise in people with fibromyalgia: Parallel group randomised controlled trial. *BMJ*, 325(7357), 185-185.  
doi:10.1136/bmj.325.7357.185
- Schei, T., Angelsen, A., og Myklebust, E. (2019). *De alvorligste ME-syke: Sykdomsbyrde og hjelpetilbud*. Hentet fra <http://www.me-foreningen.info/wp-content/uploads/2019/06/De-alvorligste-ME-syke-rapport-og-vedlegg.pdf>
- Schmaling, K. B., Fiedelak, J. I., Katon, W. J., Bader, J. O., & Buchwald, D. S. (2003). Prospective study of the prognosis of unexplained chronic fatigue in a clinic-based cohort. *Psychosomatic Medicine*, 65(6), 1047-1054.  
doi:10.1097/01.psy.0000088587.29901.69
- Schlauch, K. A., Khaiboullina, S. F., Meirleir, K. L., Rawat, S., Petereit, J., Rizvanov, A. A., Blatt, N., Mijatovic, T., Kulick, A., og Lombardi, V. C. (2016). Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Translational Psychiatry*, 6(2).  
doi:10.1038/tp.2015.208
- Shaywitz, J., & Marder, S. (2010). Chapter 22 medication treatment for anxiety, depression, schizophrenia, and bipolar disorder in the community setting. *Oxford Textbook of Community Mental Health*. doi:10.1093/med/9780199565498.003.0109
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*, 59 Suppl 20, 22–57.
- Sigmundsson, H. (2008). *Læring og ferdighetsutvikling*. Trondheim: Tapir akademiske forlag.
- Similä, W. A., Halsteinli, V., Helland, I. B., Suvatne, C., Elmi, H., & Rø, T. B. (2020). Health-related quality of life in Norwegian adolescents living with chronic fatigue syndrome. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1). doi:10.1186/s12955-020-01430-z

- Taylor, R. R., & Jason, L. A. (2001). Sexual abuse, physical abuse, chronic fatigue, and chronic fatigue syndrome: A community-based study. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 189(10), 709-715. doi:10.1097/00005053-200110000-00008
- Tiersky, L. A., DeLuca, J., Hill, N., Dhar, S. K., Johnson, S. K., Lange, G., . . . Natelson, B. H. (2001). Longitudinal assessment of neuropsychological Functioning, PSYCHIATRIC status, functional disability and employment status in chronic fatigue syndrome. *Applied Neuropsychology*, 8(1), 41-50. doi:10.1207/s15324826an0801\_6
- Tinnmansvik, I., Skovly, d., Antonsen, T. A. (2019, November, 23) “Men du ser ikke syk ut” Noen ganger ønsker Ragnhild (31) seg en stekepanne. Mest for å slå i hodet på folk som spør «har du prøvd yoga?». Norsk rikskringkasting (NRK). Hentet fra [https://www.nrk.no/norge/xl/men-du-ser-ikke-syk-ut\\_-1.14762967](https://www.nrk.no/norge/xl/men-du-ser-ikke-syk-ut_-1.14762967)
- Von Korff, M., Jensen, M. P., & Karoly, P. (2000). Assessing global PAIN severity by Self-Report in clinical and health services research. *Spine*, 25(24), 3140-3151. doi:10.1097/00007632-200012150-00009
- Vlaeyen, J. W., & Linton, S. J. (2012). Fear-avoidance model of chronic musculoskeletal pain: 12 years on. *Pain*, 153(6), 1144-1147. doi:10.1016/j.pain.2011.12.009
- White, P., Goldsmith, K., Johnson, A., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J., . . . Sharpe, M. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (pace): A randomised trial. *The Lancet*, 377(9768), 823-836. doi:10.1016/s0140-6736(11)60096-2
- White, A. T., Light, A. R., Hughen, R. W., VanHaitsma, T. A., & Light, K. C. (2012). Differences in metabolite-detecting, Adrenergic, and Immune gene expression after moderate exercise in patients with chronic fatigue Syndrome, patients with multiple sclerosis, and healthy controls. *Psychosomatic Medicine*, 74(1), 46-54. doi:10.1097/psy.0b013e31824152ed
- White, D. P. (2007). What causes prolonged fatigue after infectious mononucleosis—and does it tell us anything about chronic fatigue syndrome? *The Journal of Infectious Diseases*, 196(1), 4-5. doi:10.1086/518615

Wilkie, D., Lovejoy, N., Dodd, M., & Tesler, M. (1990). Cancer pain Intensity Measurement: CONCURRENT validity of Three Tools—Finger dynamometer, pain intensity Number Scale, visual Analogue Scale. *The Hospice Journal*, 6(1), 1-13. doi:10.1080/0742-969x.1990.11882662

World Health Organization (WHO) (1948). Official Records of the World Health Organization no. 2 *Summary report on the proceedings minutes and final acts of the International Health Conference*. Held in New York from 19 to 22 juli 1946. hentet fra [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85573/Official\\_record2\\_eng.pdf;jsessionid=2881DFA16F62B80522FB51FC641D81B3?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85573/Official_record2_eng.pdf;jsessionid=2881DFA16F62B80522FB51FC641D81B3?sequence=1)

Wyller, V. B., Eriksen, H. R., & Malterud, K. (2009). Can sustained arousal explain the chronic fatigue syndrome? *Behavioral and Brain Functions*, 5(1), 10. doi:10.1186/1744-9081-5-10

