

Fear Avoidance Modellen og behandlingseffekt av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME: En teoretisk analyse.

Oda Gjerde Linnestad

Innlevert som hovedoppgave ved Psykologisk institutt
Høsten 2023

30 Studiepoeng

Det samfunnsvitenskapelig fakultet, Universitetet i Oslo



Sammendrag

Forfatter: Oda Gjerde Linnestad

Tittel: Fear Avoidance Modellen og behandlingseffekt av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME: En teoretisk analyse.

Veileder: Silje Endresen Reme

Behandling av pasienter med kronisk utmattelse/myalgisk encefalopati (CFS/ME) er et kontroversielt og omdiskutert tema. Per dags dato finnes det ingen etablert standardbehandling for denne pasientgruppen. I forskningslitteraturen foreligger det evidens for behandling med kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. Likevel opplever ikke alle pasienter positiv effekt av disse behandlingsmetodene. Derfor er det viktig å øke vår forståelse av virksomme mekanismer i behandling av CFS/ME. Denne oppgaven er en teoretisk analyse av behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. I den teoretiske analysen tar jeg utgangspunkt i problemstillingen: Hvordan kan Fear Avoidance Modellen bidra til å forklare effekt eller mangel på effekt av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME-pasienter? Fear Avoidance Modellen beskriver hvordan en vurdering av symptomer som truende kan føre til en ond sirkel preget av frykt, verstefallstenking og unnvikelsesatferd som opprettholder symptomene. Formålet er å undersøke hvorvidt modellen kan bidra til å øke forståelsen av CFS/ME-pasienters respons eller mangel på respons på behandling med kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. Basert på den teoretiske analysen, konkluderer jeg med at Fear Avoidance Modellen kan bidra til å forklare behandlingseffekt etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi hos visse pasienter med CFS/ME. Dette kan oppstå gjennom en endring i pasientenes trusselvurdering av symptomer, og den onde sirkelen av frykt for symptomer og unnvikelse denne tolkningen kan medføre. Likevel gir ikke modellen en komplett forklaring på hva som er virksomme mekanismer i behandling. Ikke alle pasienter responderer på kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. Sentrale elementer i modellen har vist støtte for delvis, men ikke full mediering. I tillegg har andre variabler som ikke er nevnt i modellen også vist seg å mediere behandlingsresultater. Videre argumenterer jeg for at andre perspektiver, som assosiative læringsprinsipper og rammeverket om prediktiv prosessering, er komplementære med Fear Avoidance Modellen. Disse tilnærmingene kan integreres for en mer helhetlig forståelse av hva som bidrar til effekt og mangel på effekt ved behandling av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for pasienter med CFS/ME.

Forord

I løpet av studietiden har forholdet mellom somatisk og psykisk sykdom vært en voksende interesse for meg. Dette har medført at jeg ønsket å fordype meg i dette området i hovedoppgaven. Arbeidet med denne oppgaven har vært en spennende, lærerik og engasjerende reise, og jeg er utrolig takknemlig for det jeg har lært om kompleksiteten til denne pasientgruppen i løpet av dette prosjektet.

Jeg vil spesielt takke veilederen min, Silje Endresen Reme, for konstruktive, utviklende og gjennomarbeidede tilbakemeldinger, og for å være inspirerende, fleksibel og tilgjengelig gjennom hele skriveprosessen. Det er også viktig for meg å få takket mine foreldre og Marie, min kjære søster og bestevenn, for god hjelp med korrekturlesing og språkvask.

Oslo, oktober 2023

Oda Gjerde Linnestad

Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----|
| 1. Innledning | 1 |
| 1.1 Bakgrunn | 1 |
| 1.2 Kronisk utmattelsessyndrom/Myalgisk encefalomyelitt | 2 |
| 1.3 Behandling av CFS/ME | 3 |
| 1.3.1 Kognitiv atferdsterapi | 4 |
| 1.3.2 Gradert treningsterapi | 5 |
| 1.3.3 Aktivitetsavpasning | 8 |
| 1.4 Problemstilling | 8 |
| 1.5 Refleksivitet | 9 |
| 2. Teorikapittel | 10 |
| 2.1 Fear Avoidance Modellen | 10 |
| 2.1.1 Empiri for Fear Avoidance Modellen | 11 |
| 2.2 Læringsteori | 13 |
| 2.2.1 ALT+F-modellen | 14 |
| 2.3 Prediktiv prosessering | 16 |
| 2.3.1 Prediktiv prosessering og fatigue | 17 |
| 2.4 En helhetlig forståelse av CFS/ME? | 18 |
| 3. Metode | 20 |
| 3.1 Metodevalg | 20 |
| 3.2 Søkestrategi | 20 |
| 3.3 Inklusjon og eksklusjon av studier | 21 |
| 4. Analyse | 22 |
| 4.1 Hvordan kan Fear Avoidance Modellen bidra til å forklare effekt eller mangel på effekt av KAT og GET for CFS/ME-pasienter? | 22 |
| 4.1.1 Symptomfokusering påvirker behandlingsutfall ved CFS/ME | 23 |
| 4.1.2 Grad av fear avoidance påvirker behandlingsutfall | 25 |
| 4.1.3 Unnvikelsesatferd opprettholder fear avoidance i undergrupper av CFS/ME | 27 |
| 4.1.4 Andre underliggende mekanismer spiller en rolle for behandlingseffekt | 28 |
| 4.1.5 Kritikk av Fear Avoidance Modellen | 29 |
| 4.2 Kan assosiativ læring føre til onde sirkler av unngåelse? | 31 |
| 4.2.1 Assosiativ læring kan alene forårsake symptomer | 31 |
| 4.2.2 Assosiativ læring kan forårsake utmattelsessymptomer | 31 |
| 4.2.3 Assosiativ læring kan forklare behandlingsresultater hos CFS/ME | 32 |
| 4.3 Kan forventninger om fatigue føre til fatigue og unnvikelsesatferd? | 33 |
| 4.3.1 Forventninger kan trigge fatiguesymptomer og unnvikelsesatferd | 33 |
| 4.3.2 Forventninger har betydning for behandling av CFS/ME | 35 |
| 5. Diskusjon | 36 |
| 5.1 Kan en integrering av disse teoriene bidra til økt forståelse av behandlingseffekt ved KAT og GET for CFS/ME-pasienter? | 41 |
| 5.2 Analysens begrensninger | 43 |
| 6. Konklusjon | 44 |
| 7. Referanser | 47 |

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Kronisk utmattelsessyndrom eller myalgisk encefalomyelitt kjennetegnes av langvarig utmattelse (Perry, 2020). På verdensbasis er det estimert at 1% av befolkningen tilfredsstiller diagnosekravene for lidelsen (Lim et al., 2020), samt at 2-11% rapporterer om betydelig utmattelse med varighet på minst seks måneder (Lenaert et al., 2018). I Norge antas det at mellom 10 000–20 000 pasienter har kronisk utmattelse/myalgisk encefalopati (CFS/ME) av ulik alvorlighetsgrad (Helsedirektoratet, 2015, s.13). Årsaken til utviklingen av CFS/ME er ukjent, og det er omdiskutert hvorvidt CFS/ME primært skal anses som en psykisk eller fysisk sykdom (Helsedirektoratet, 2015, s.10). CFS/ME utgjør en heterogen pasientgruppe, noe som medfører at årsaker til sykdomsutvikling og det kliniske bildet kan være svært varierende. Ut ifra en biopsykososial modell forklares utvikling og opprettholdelse av CFS/ME som et komplekst samspill mellom biologiske, psykologiske og sosiale faktorer (Geraghty & Blease, 2019).

Per i dag finnes det ingen etablert standardbehandling for kronisk CFS/ME (Helsedirektoratet, 2015, s.24). Behandling av pasienter med kronisk utmattelse/myalgisk encefalopati er et kontroversielt tema. Det har vært stor debatt rundt bruk av kognitiv atferdsterapi (KAT) og gradert treningsterapi (GET) i etterkant av PACE-studien, som rapporterte god effekt av KAT og GET for å redusere fatigue og forbedre fysisk funksjonsnivå hos CFS/ME-pasienter (White et al., 2011). Behandlingsformene kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi baserer seg på en hypotese om at uhensiktsmessige tanke- og atferdsmønstre er sentrale faktorer i opprettholdelsen av CFS/ME. Kognitiv atferdsterapi benyttes for å adressere uhensiktsmessige kognisjoner knyttet til frykt for symptomer og aktivitet ved å utfordre og teste dem i atferdseksperimenter (White et al., 2011). Gradert treningsterapi er basert på en antakelse om at fatigue opprettholdes av unnvikelse av aktivitet og nedsatt fysisk aktivitetsnivå (Harvey, 2007). Flere studier har funnet signifikant bedring av fatigue, fysiske funksjoner og tilfredshet med livet etter KAT og GET, som støtter opp under resultatene fra PACE-studien (Flo & Chalder, 2014; Knoop et al., 2007; Moss-Morris et al., 2005). Evidensgrunnlaget for behandling med KAT og GET for CFS/ME-pasienter er derimot kritisert, blant annet knyttet til studienes metodologiske kvalitet (Twisk & Maes, 2009). Videre rapporterer pasientorganisasjoner at behandlingsmetodene oppleves som skadelige, og kan forverre fatigue hos pasienter (Bjorkum et al., 2009; Geraghty et al., 2019). Dette gjør det interessant å studere hva som er virksomme mekanismer i behandling av CFS/ME. Det er

argumentert for at endringer i sykdomsperspeksjon, symptomfokusering og frykt for symptomer og fysisk aktivitet kan forklare behandlingseffekt av KAT og GET (Moss-Morris et al., 2005; White et al., 2011). En økt forståelse av de underliggende mekanismene for behandlingseffekt kan bidra til en dypere forståelse av hvorfor noen rapporterer om god effekt av disse behandlingsmetodene og andre ikke.

Frykt for symptomer og fysisk aktivitet er en tilnærming til å forstå utvikling og opprettholdelse av CFS/ME. Fear Avoidance Modellen er en teori som opprinnelig ble utviklet på 80-tallet for å forklare hvordan akutte smerter hos noen blir kroniske (Vlaeyen & Linton, 2000). Modellen beskriver hvordan fortolkninger og reaksjoner på smerte kan føre til utvikling av kronisk smerte, og har senere blitt brukt for å forstå utvikling og opprettholdelse av andre tilstander, som CFS/ME. Dersom symptomer fortolkes som en trussel eller fare kan dette føre til en kaskade av hendelser som over tid bidrar til at symptomene blir kroniske. Trusselvurderingen kan sette i gang beredskapsprosesser i kroppen som inkluderer økt aktivering, økt oppmerksomhet på symptomene, tilbaketrekking og unnvikelsesatferd (Vlaeyen et al., 2016). Eksempelvis kan en vurdering av fatigue-symptomer før, under eller etter fysisk aktivitet som truende, føre til økt symptomfokusering og unnvikelse av fysisk aktivitet. Over tid kan dette medføre et nedsatt fysisk aktivitetsnivå, som kan bidra til å forverre fatigue-symptomer (Nijs et al., 2013). Dette kan i sin tur bidra til utvikling av en ond sirkel hvor unnvikelse av fysisk aktivitet og annet som er assosiert med fatigue i seg selv forsterker frykten og symptomene.

En teoretisk analyse av behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME, vil kunne bidra til en dypere forståelse av CFS/ME-pasienters respons eller mangel på respons på behandling.

1.2 Kronisk utmattelsessyndrom/Myalgisk encefalomyelitt

Kronisk utmattelsessyndrom (CFS) og myalgisk encefalomyelitt (ME) er kjennetegnet av langvarig uforklarlig utmattelse, og kan føre til store konsekvenser og nedsatt funksjonsnivå hos de som rammes (Perry, 2020). Ofte brukes CFS/ME som en felles betegnelse for tilstandene. Denne oppgaven vil videre bruke betegnelsen CFS/ME. CFS/ME er en heterogen lidelse, preget av svært varierende symptomer. De fleste pasienter med CFS/ME opplever ulike fysiske og kognitive symptomer i tillegg til utmattelsen. Symptomene kan inkludere søvnvansker, smerter, autonome forstyrrelser, økt sensitivitet for sanseintrykk,

sykdomsfølelse, fordøyelsesproblemer, balansevansker og kognitive vansker (Perry, 2020; Helsedirektoratet, 2015, s.21). Et annet vanlig symptom på CFS/ME er “postexertional malaise” (PEM), som refererer til en langvarig forverring av utmattelse i etterkant av mild fysisk eller mental anstrengelse (Noor et al., 2021).

Både årsaker, diagnostisering og behandling av CFS/ME er omdiskutert. Årsaken til utvikling av CFS/ME er ikke kjent, og hvorvidt CFS/ME skal forstås som en psykisk eller fysisk sykdom har vært gjenstand for debatt over flere tiår (Noor et al., 2021). Det finnes ulike hypoteser, eksempelvis at sykdommen trigges av en infeksjon, endokrine endringer, intracellulære dysfunksjoner eller dysregulering i immunresponser. Etersom CFS/ME-pasienter utgjør en svært heterogen pasientgruppe, er det mulig at ulike hypoteser spiller en rolle for utviklingen av sykdom for det enkelte individ (Noor et al., 2021).

CFS/ME kan føre til store konsekvenser for de som rammes, blant annet gjennom å redusere skole- og arbeidsdeltakelse, livskvalitet og funksjonsnivå (Ali et al., 2019; Komaroff et al., 1996). På gruppenivå rapporterer pasienter med CFS/ME lavere funksjonsnivå og livskvalitet sammenliknet med andre kroniske sykdommer som kreft, depresjon og leddgikt (Komaroff et al., 1996). Forløp, alvorlighetsgrad og varighet av CFS/ME kan være svært individuelt. Enkelte opplever tilfriskning i løpet av to år, mens CFS/ME kan utvikle seg til å bli en langvarig tilstand for andre. I en oppfølgingsstudie av voksne pasienter med CFS/ME ble det funnet at de fleste ikke tilfredstilte kriterier for CFS/ME etter 25 år. Likevel hadde mange av deltakerne dårligere helse og redusert funksjonsnivå sammenliknet med friske kontroller ved oppfølgingstidspunktet (Brown et al., 2012). Prognosen er generelt bedre for barn og unge enn for voksne (Rowe, 2019).

1.3 Behandling av CFS/ME

Det finnes per i dag ingen etablert standardbehandling for CFS/ME, men typiske tilnærminger til behandling inkluderer ofte kognitiv atferdsterapi (KAT), gradert treningsterapi (GET) eller aktivitetsavpasning (APT). Det er i tillegg forsket på andre behandlingsmetoder. Eksempler på dette er bruk av avslapningsteknikker, mindfulness og akupunktur. Effekten av disse er derimot ikke godt dokumentert (Deumer et al., 2021; Noor et al., 2021). Utover dette er det forsket på behandling med ulike medikamenter. Blant annet fant en nylig stor RCT at medikamentet Rituximab ikke hadde bedre effekt på utmattelsessymptomer enn placebo (Fluge et al., 2019).

1.3.1 Kognitiv atferdsterapi

Kognitiv atferdsterapi (KAT) er en form for psykoterapi som fokuserer på hvordan maladaptive tanke- og handlingsmønstre virker opprettholdende på symptomer. KAT er en behandlingsform som har vist god dokumentert effekt for en rekke tilstander og psykiske lidelser (Hofmann et al., 2012). Gjennom KAT får pasienter hjelp til å identifisere og utfordre uhensiktsmessige tanker, antakelser og fortolkninger av egen lidelse, som antas å bidra til utvikling og opprettholdelse av symptomer. Ved å bryte uhensiktsmessige tankemønstre kan pasienter lære strategier som gir økt mestring og reduksjon av symptomer (Berge & Dehli, 2009; Noor et al., 2021). Behandling med kognitiv atferdsterapi for CFS/ME kan tilnærme seg symptomer ved å adressere pasienters symptomforståelse og atferd som kan være med på å utvikle og opprettholde utmattelse. Eksempelvis ved å identifisere og utfordre tankemønstre som fører til frykt for symptomforverring eller unnvikelsesatferd (White et al., 2011).

Bruk av KAT i behandling av CFS/ME har særlig blitt debattert i etterkant av PACE-studien. PACE-studien sammenliknet bruk av standard medisinsk spesialistbehandling (SMC) i behandling av CFS/ME, når dette ble brukt alene eller i kombinasjon med APT, KAT eller GET. APT ble utformet slik at aktivitetsnivå skulles styres etter dagsform, for å redusere eller unngå utmattelse (White et al., 2011). 641 deltakere ble randomisert til de fire betingelsene. White og kolleger (2011) konkluderte med at KAT og GET er bedre for å redusere fatigue og øke fysisk funksjonsnivå hos CFS/ME-pasienter sammenliknet med SMC alene eller SMC i kombinasjon med APT. Fatigue ble målt ved hjelp av "Chalder Fatigue Questionnaire" (CFQ). CFQ måler samlet fatigue på en skala fra 0-33, hvor 0 viser til ingen fatigue. Ved oppfølging etter 52 uker fant de at gjennomsnittlig rapportert fatigue var redusert hos både GET- og KAT-gruppene (3.4 poeng lavere for KAT, $p=0.0068$ og 3.2 poeng lavere for GET, $p=0.0003$). De fant ingen forskjell for ATP-gruppen (0.7 poeng lavere, $p=0.38$), og utfallet etter APT var ikke bedre sammenliknet med SMC alene (White et al., 2011). Andre studier har rapportert liknende resultater som kan støtte opp under PACE-studien. Eksempelvis foreligger det evidens for at deltakere ikke lenger oppfyller kriterier for CFS/ME eller opplever fullstendig tilfriskning etter endt KAT-behandling (Flo & Chalder, 2014; Knoop et al., 2007), samt at positive effekter på fatiguesymptomer og fysisk funksjon til en viss grad opprettholdes ved langtidsoppfølging (Janse et al., 2017).

Resultatene fra overnevnte studier står i kontrast til opplevde erfaringer rapportert i ulike

brugerundersøkelser. For eksempel fant en norsk brugerundersøkelse at 36% av de spurte rapportere om manglende effekt av KAT og 7,1% om forverring (Bjorkum et al., 2009). Denne undersøkelsen målte opplevd effekt i etterkant av ulike behandlingsformer med pasienter rekruttert fra pasientforeninger. Undersøkelser som utelukkende har rekruttert medlemmer fra pasientforeninger er sårbare for seleksjonseffekter, noe som medfører en svakhet ved brugerundersøkelsen. Det er estimert at 11-23% av CFS/ME-pasienter er medlem av en pasientforening i Norge. I underkant av halvparten av disse deltok i brugerundersøkelsen (Bjorkum et al., 2009). I tillegg representerer ikke foreningen de som har blitt friske etter behandling. Dette medfører at resultatene fra undersøkelsen ikke er representativ for alle CFS/ME-pasienter. Videre har pasientforeningene formeninger om hvilke behandlingstilnærminger som er effektive, noe som kan medføre at pasienter med andre erfaringer eller formeninger velger å ikke være medlem i foreningen (Bjorkum et al., 2009), og dermed ikke får gitt uttrykk for sine meninger i en slik undersøkelse. Utover dette er PACE-studien kritisert for å ha lav metodologisk kvalitet, blant annet er det hevdet at det ble brukt en for svak definisjon av bedring (Wilshire et al., 2017). Grunnet dette er det hevdet at evidensgrunlaget av KAT på CFS/ME er overdrevet (Twisk & Maes, 2009).

Derimot finnes det per i dag ingen RCT-er som rapporterer om skadelige virkninger ved bruk av KAT, og det er i etterkant av PACE-studien publisert flere studier som har vist effekt av KAT for CFS/ME (Flo & Chalder, 2014; Gotaas et al., 2021). En nyere norsk RCT fant at et 16 ukers KAT-program forbedret fysisk funksjon og fatigue hos CFS/ME-pasienter med milde til moderate sykdomsforløp. Studien sammenliknet effekten av KAT og en kortere versjon av interpersonlig-KAT med ventelistekontroller. Forskergruppen fant en statistisk signifikant forskjell i gjennomsnittlig rapportert fatigue mellom gruppene, hvor 31% av deltakerne i KAT-gruppen rapporterte normale fatiguenivåer etter behandlingen, sammenliknet med 19% for interpersonlig-KAT og 10% for ventelistekontroller (Gotaas et al., 2021). Effektene vedvarte ved oppfølgingstidpunktet ett år senere (Gotaas et al., 2021). En annen studie fulgte over 300 pasienter gjennom et firedagers intensivt behandlingsprogram, som blant annet inneholdt KAT- og GET-komponenter. Resultatene viste positive effekter på fatiguenivåer og livskvalitet, som var opprettholdt ved langtidsoppfølging hos 80% av deltakerne (Stubhaug et al., 2018).

1.3.2 Gradert treningsterapi

Gradert treningsterapi (GET) er basert på en antakelse om at fatigue opprettholdes av en

unntakelse av aktivitet og ved fysisk dekonisjonering (Harvey, 2007). Dekonisjonering beskriver en gradvis prosess med tap av fysisk form og fysiologiske endringer som oppstår som følge av langvarig inaktivitet, stillesittende livsstil og redusert muskulær aktivitet (Vlaeyen & Linton, 2000). CFS/ME kan føre til en reduksjon i aktivitetsnivå som over tid kan føre til dekonisjonering (Smakowski et al., 2022). Videre finnes det evidens for at CFS/ME-pasienter har lavere fysisk funksjonsnivå og lenger restitusjonstid sammenliknet med friske kontroller (Twisk & Maes, 2009). GET tar utgangspunkt i at fysiologiske endringer, redusert aktivitetsnivå og unntakelse av aktivitet som følge av fatigue kan reverseres, gjennom en gradvis og tilpasset økning i aktivitetsnivå (Smakowski et al., 2022). En reversering av dekonisjonering kan i sin tur redusere opplevelsen av fatiguesymptomer (White et al., 2011).

Behandling med gradert treningsterapi brukes ofte i kombinasjon med kognitiv atferdsterapi for CFS/ME (Geraghty et al., 2019). Flere studier rapporterer om positive effekter på fatigue etter GET (Ferne et al., 2016; Moss-Morris et al., 2005; Smakowski et al., 2022; Wallman et al., 2004). Moss-Morris og kolleger fant i en studie at mellom 50-55% av CFS/ME-pasienter rapporterte at de opplevde at de var blitt ”bedre” eller ”mye bedre” etter 12 uker med en enkel GET-intervensjon (Moss-Morris et al., 2005). En annen studie fant at KAT og GET har moderat effekt for å øke fysisk funksjonsnivå, samt redusere fatigue, angst, depresjon hos pasienter med CFS/ME (Ferne et al., 2016). I en gjennomgang av RCT-er som har undersøkt bruk av GET hos voksne CFS/ME-pasienter, fant Larun og kolleger (2019) at GET sannsynligvis har en positiv effekt på fatigue sammenliknet med standard medisinsk spesialistbehandling. De konkluderte derimot med at evidensgrunnlaget for å si noe om langtidseffekter samt risiko for alvorlige bivirkninger ved GET er usikkert (Larun et al., 2019). En nyere metaanalyse fant ingen forskjell i rapportering om forverring etter GET sammenliknet med kontrollintervensjoner, men fant derimot en signifikant forskjell i drop-out ved oppfølgingstidpunktet med 4% høyere drop-out hos GET-gruppen sammenliknet med kontroller (White & Etherington, 2021). Ut ifra min kunnskap finnes det per dags dato ingen studie eller oversiktsartikkel som har dokumentert skadelige effekter ved bruk av GET eller KAT. I PACE-studien rapporterte mindre enn 9% i hver gruppe en opplevelse av å være ”mye verre” eller ”veldig mye verre”, og det var ingen forskjell mellom gruppene. Etersom en like stor andel rapporterte om opplevd forverring uavhengig om de ble behandlet med KAT, GET eller APT kan dette tyde på at årsakene til dette ikke handler om behandlingen i seg selv (White et al., 2011).

Det er argumentert for at biologiske abnormaliteter funnet i smerteterskel, restitusjonstid, immundysfunksjon og stressresponser etter fysisk anstrengelse hos CFS/ME-pasienter tyder på at GET kan være skadelig (Twisk & Maes, 2009). Blant annet er det vist at trening reduserte smerteterskel hos CFS/ME-pasienter, men økte smerteterskel hos friske kontroller (Whiteside et al., 2004). En annen studie fant forlenget restitusjons-respons etter fysisk anstrengelse hos CFS/ME-pasienter, hvor 85% av kontrollgruppen, som besto av friske stillesittende individer, var restituert 24 timer etter en gradert maksimal kondisjonstest. For CFS/ME-gruppen var ingen av deltakere restituert etter 24 timer, og kun én etter 48 timer (VanNess et al., 2010). Det er imidlertid funnet flere liknende biologiske avvik hos andre pasientgrupper, eksempelvis ved alvorlig depresjon (Gordon et al., 2011), noe som tyder på at de biologiske avvikene ikke er unike for CFS/ME-pasienter.

I en analyse av brukerundersøkelser ble det funnet at 54-74% av CFS/ME-pasienter opplever GET som symptomforverrende (Geraghty et al., 2019). Dette går overens med resultater fra en norsk brukerundersøkelse, hvor 78,7% rapporterte om opplevd forverring etter GET (Bjorkum et al., 2009). Rapporterte funn fra RCT-er og brukerundersøkelser er metodologisk ulike og kan ikke direkte sammenliknes. For eksempel undersøker brukerundersøkelser kun respondentenes opplevelser før og etter en behandling eller kun etter behandling. Ettersom RCT-er inkluderer kontrollgrupper som sammenliknes med intervensjonsgrupper, vil studiene være mer egnet til å kunne si noe om effekten av et behandlingstiltak (Dyer & Joseph, 2006). Utover dette er seleksjonseffekter en utfordring i brukerundersøkelser, og medfører en usikkerhet knyttet til hvorvidt de rapporterte prosentandelene er representative. Til tross for at brukerundersøkelser ikke kan sidestilles med RCT-er tyder resultatene på at noen ikke opplever effekt av KAT og GET. Dette gjør det interessant å studere hva som er virksomme mekanismer i behandling av CFS/ME. Endringsmønstre kan være svært varierende mellom pasienter, men det finnes evidens for at endringer i hvordan sykdom oppfattes og hvilke fortolkninger man har av symptomer er en viktig del av de underliggende mekanismene for behandlingsresultater (Knoop et al., 2012; Wearden & Emsley, 2013).

Det er varierende hvorvidt helsemyndigheter på tvers av land anbefaler bruk av KAT og GET for pasientgruppen (Vink & Vink-Niese, 2023). Norske helsemyndigheter tar utgangspunkt i at behandlingsmetoden må tilpasses den individuelle pasienten, da symptomer, behov og preferanser til hjelp er ulikt, og anbefaler at pasienten i samarbeid med behandler finner passende behandlingshjelp (Helsedirektoratet, 2015, s.26). Det norske Kunnskapscenteret

utarbeidet en rapport i 2011, hvor de i en gjennomgang av systematiske oversiktsartikler om behandlingseffekt for CFS/ME fant at KAT og GET trolig kan bidra til å redusere grad av utmattelse og muligens bedre livskvalitet. Rapporten konkluderer med at KAT og GET trolig har en positiv effekt for personer med CFS/ME. Forskergruppen understreker likevel at det er et behov for mer forskning før sikre konklusjoner kan trekkes (Larun et al., 2011).

1.3.3 Aktivitetsavpasning

Aktivitetsavpasning (APT) er en behandlingstilnærming som innebærer at pasienten skal trenes opp til å styre aktivitetsnivå etter dagsform og unngå fatigue-triggere (Noor et al., 2021). I forskning på behandling av CFS/ME sammenliknes ofte APT med KAT og GET. APT baserer seg på en tilnærming til CFS/ME som en organisk lidelse som ikke kan behandles ved hjelp av endringer i kognisjoner eller atferd. Videre tar tilnærmingen utgangspunkt i at CFS/ME-pasienter har en redusert og avgrenset mengde tilgjengelig energi (White et al., 2011). En målsetting ved APT er at pasienten aldri skal overskrive sin individuelle tålegrense (Helsedirektoratet, 2015, s.26), men tilpasse seg lidelsen optimalt, ved å planlegge og tilpasse aktivitet for å redusere eller unngå forverring av utmattelsessymptomer (White et al., 2011).

I brukerundersøkelser rapporterer ofte CFS/ME-pasienter at de opplever APT som nyttig, og favoriserer dette som behandlingsform (Bjorkum et al., 2009; Geraghty et al., 2019). PACE-studien viste derimot at bruk av APT ikke er mer effektivt enn standard medisinsk spesialistbehandling alene. Derfor er det argumentert for at APT ikke kan anses som en effektiv behandlingsmetode (White et al., 2011).

1.4 Problemstilling

Denne oppgaven er en teoretisk analyse av behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati. Oppgaven vil ta utgangspunkt i problemstillingen: Hvordan kan Fear Avoidance Modellen bidra til å forklare effekt eller mangel på effekt av KAT og GET for CFS/ME-pasienter? Formålet er å undersøke hvorvidt en trusselvurdering av utmattelsessymptomer, samt kaskaden av hendelsen vurderingen medfører, kan bidra til å forklare effekt eller mangel på behandlingseffekt. For å undersøke hvordan modellen kan brukes for å forstå utvikling og opprettholdelse av CFS/ME må man ha en forståelse av frykten, samt hva som kan bidra til

utvikling og opprettholdelse av en negativ spiral av utmattelsessymptomer, frykt og unnvikelse.

En tilnærming til å forstå utvikling av frykt er gjennom læringsteori. Ulike læringsprosesser kan bidra til utvikling av frykt for fatigue og unnvikelse av fysisk aktivitet. Gjentatte opplevelser av fatigue i møte med spesifikke stimuli kan føre til assosiativ læring mellom disse stimuliene og opplevelsen av fatigue. Dette kan bidra til at man utvikler en truende mental representasjon av fatigue, og tillærte forventninger om å oppleve utmattelse i møte med stimuli som er assosiert med frykt (Lenaert et al., 2018). Teorien om prediktiv prosessering er et rammeverk for å forstå hvordan hjerneprosesser og persepsjon påvirkes av forventninger (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Prediktiv prosessering kan bidra med en teoretisk forklaring på hvordan hjernen påvirkes av forventninger i møte med fatigue-stimuli som oppleves som truende eller som er assosiert med fare.

Dette gjør det interessant å undersøke flere spørsmål med utgangspunkt i problemstillingen. Kan frykt for symptomer føre til unngåelse og vedvarende symptomer? Kan assosiativ læring føre til onde sirkler av unngåelse? Kan forventninger om fatigue føre til fatigue og unnvikelse av fysisk aktivitet? Kan en integrering av disse teoriene bidra til økt forståelse av behandlingseffekt ved KAT og GET for CFS/ME-pasienter?

1.5 Refleksivitet

Refleksivitet er et begrep som benyttes mye i kvalitativ forskning og metode, men kan også inkluderes for å tenke rundt egne bias når man skriver teoretiske analyser. Til tross for at det ikke er innhentet empiriske data i denne oppgaven, kan egne forforståelser påvirke oppgaven. For eksempel når det gjelder hvordan jeg fortolker og formidler informasjon og forskningsfunn fra resultatene i litteratursøket. Dermed oppleves det som naturlig å reflektere over mine egne forforståelser i denne oppgaven, særlig da tematikken det skrives om er preget av svært ulike posisjoneringer.

Som nevnt finnes det ulike måter å tilnærme seg CFS/ME på. En måte er å anse CFS/ME som en ren biologisk sykdom. En annen tilnærming er gjennom en biopsykososial forståelsesmodell, hvor både biologiske, psykologiske og sosiale faktorer antas å spille en rolle i utvikling og opprettholdelse av tilstanden. Denne oppgaven skrives ut ifra en psykologstudents perspektiv, hvor CFS/ME vil angripes ut ifra en biopsykososial

forståelsesmodell. Forkjempere for en biologisk tilnærming argumenterer for at en biopsykososial forståelse av CFS/ME kan gjøre at forskere og behandlere overser fysiske symptomer som krever behandling hos pasientgruppen (Geraghty, 2020). Min forståelse er ikke at den biopsykososiale modellen undergraver fysiske og biologiske komponenter ved CFS/ME, men kan brukes som en modell for å få en bredere forståelse av faktorer som kan være med på å utvikle og opprettholde vanlige symptomer hos pasientgruppen. En bevissthet rundt de store kontroversene i CFS/ME-feltet er likevel viktig å ha med seg i arbeidet, i tillegg til en anerkjennelse av heterogeniteten og kompleksiteten i lidelsen, spesielt ettersom mange pasienter med CFS/ME rapporterer om negative interaksjoner og en opplevelse av å ikke bli forstått i møte med behandlere (Geraghty, 2020).

2. Teori

2.1 Fear Avoidance Modellen

Fear Avoidance Modellen ble opprinnelig utviklet på 80-tallet for å beskrive utvikling av vedvarende smerter (Lethem et al., 1983), og har senere blitt revidert flere ganger (Vlaeyen et al., 2016; Vlaeyen & Linton, 2000). Modellen tar utgangspunkt i en biopsykososial forståelse av kroniske lidelser (Rogers & Farris, 2022), og beskriver hvordan en opplevelse eller fortolkning av smerte-stimuli som truende kan føre til en kaskade av hendelser som over tid kan føre til utvikling av kronisk smerte. I nyere tid har den blitt brukt for å forstå utvikling og opprettholdelse av andre kroniske tilstander, som CFS/ME (Lenaert et al., 2018).

Fear Avoidance Modellen presenterer to potensielle måter å møte smerte på. Smerte kan vurderes som noe forbigående, slik at individet gjenopptar bevegelser og aktiviteter som er assosiert med smerte (Boselie & Vlaeyen, 2017). Den andre måten er der hvor smerte vurderes som truende, noe som igangsetter beskyttende atferder som resulterer i økt funksjonstap og mer smerte. Fortolkningen av de umiddelbare smerte-symptomene er dermed essensiell for hvorvidt individet oppnår bedring eller havner i en negativ spiral av smerte, frykt og unnvikelse i følge modellen (Vlaeyen et al., 2016). Trusselvurderingen fører til negative fortolkninger av symptomer og deres konsekvenser, som i sin tur kan føre til verstefallstenkning (catastrophizing). Dette beskrives som en overdreven orientering mot skadelige stimuli (Vlaeyen & Linton, 2000), og innebærer grubling over symptomer, hjelpeløshet og forsterkning av symptomer (Lenaert et al., 2018). I følge modellen fremkaller dette beskyttelsesatferd, som økt aktivering, oppmerksomhetsfokus rettet mot trusler og kroppslige opplevelser, umiddelbar tilbaketrekking og unnvikelsesatferd. Sistnevnte refererer

til en type lært atferd, hvor individet unngår aktiviteter og hendelser som er forventet å trigge symptomer, som fysisk aktivitet. Unnvikelsesatferd kan virke forsterkende på symptomer ved å redusere muligheten for å korrigere antakelser om at eksponering for fryktet stimuli vil føre til økte symptomer (Vlaeyen & Linton, 2000). I tillegg er unnvikelsesatferd assosiert med negativ forsterkning, hvor atferd forsterkes i fravær av det man frykter og dermed opprettholdes (Vlaeyen & Linton, 2000). Fear Avoidance Modellen beskriver ut ifra dette hvordan kronisk smerte kan utvikles gjennom en ond sirkel av smerte, frykt og unnvikelse som vedvarer til tross for bedring, eksempelvis ved at fortolkningene og unnvikelsen generaliseres til nye og liknende situasjoner (Vlaeyen et al., 2016).

2.1.1 Empiri for Fear Avoidance Modellen

For CFS/ME kan Fear Avoidance Modellen brukes som enn tilnærming til å forstå opprettholdelse av utmattelsessymptomer. Modellen gir ingen forklaring på årsakene til utmattelsen, og tar dermed ingen standpunkt knyttet til etiologien bak kronisk lidelse (Crombez et al., 2012). En opplevelse av økte fatiguesymptomer under eller etter fysisk aktivitet kan vurderes som truende for individet, og dermed skape en frykt for situasjoner som øker opplevelsen av symptomer. Dersom fatigue-symptomer fortolkes som truende kan dette føre til verstefallstenkning og unnvikelse av stimuli som trigger symptomer. I følge Njis og kolleger (2013) er verstefallstenkning vanlig blant CFS/ME-pasienter. Ulike studier har undersøkt sammenhengen mellom verstefallstenkning, fysisk funksjon og aktivitetsnivå, hvor det er funnet at CFS/ME-pasienter med høyere grad av verstefallstenkning rapporterer om større funksjonsfall (Petrie et al., 1995). Videre er det funnet at sykdomsfokusering og utmattelsesorientert verstefallstenking er relatert til forventninger om fatigue og gjennomføring av fysiske oppgaver (Heins et al., 2013).

En fortolkning av fatigue-symptomer som truende vil ifølge Fear Avoidance Modellen føre til utvikling av frykt for fysisk aktivitet. Dette betegnes ofte som kinesiofobi, som refererer til en overdreven, irrasjonell og ødeleggende frykt for fysisk aktivitet som følge av en følelse av sårbarhet for ny skade eller forverring av symptomer (Nijs et al., 2004). Kinesiofobi kan sammenliknes med andre former for fobier. Som en samlebetegnelse kan en fobi defineres som en markert og vedvarende frykt som er overdreven eller irrasjonell, og som utløses av tilstedeværelse eller forventning om et spesifikt objekt eller hendelse (Gallagher et al., 2005). Per i dag er kognitiv atferdsterapi behandlingsmetoden med best dokumentert effekt mot fobiske lidelser (Ströhle et al., 2018). I følge Fear Avoidance Modellen kan unnvikelse bidra

til opprettholdelse av CFS/ME, og det er dokumentert at CFS/ME-pasienter utviser mer og rapporterer økt bruk av unnvikelsesatferd enn friske kontroller (Afari et al., 2000; Blakely et al., 1991; Lewis et al., 1994). Eksperimentelle studier har demonstrert at kinesiofobi og verstefallstenkning (Nijs et al., 2012), i tillegg til forventninger om symptomforverring (Heins et al., 2013), er sterkt relatert til svakere resultater på fysiske oppgaver.

En gradvis utvikling av frykt for og unnvikelse av utmattelsessymptomer kan føre til kronisk lidelse. Dette kan forekomme dersom atferden vedvarer til tross for symptombedring eller overføres til nye situasjoner som er assosiert med stimuli som opprinnelig førte til fryktresponsen (Vlaeyen & Linton, 2016). En opplevelse av at den forventede trusselen ikke oppstår kan virke forsterkende på unngåelsesatferd, og kan dermed bidra til å forklare hvorfor unngåelsesatferd kan vedvare til tross for bedring av utmattelsessymptomer. Over tid kan dette føre til dekondisjonering. Fysiologisk dekondisjonering kan redusere individets kapasitet til å utføre fysisk aktivitet. Dette kan videre føre til en opplevelse av at oppgaver er mer energikrevende enn tidligere, som i sin tur kan bidra til økt opplevelse av utmattelsessymptomer (Browne & Chalder, 2009; Nijs et al., 2013). Dekondisjonering er et sentralt element i modellen, og kan bidra til å opprettholde funksjonstap og symptomer hos pasienter med CFS/ME (Clark & White, 2005; Fulcher & White, 2000).

I litteraturen foreligger det støtte for Fear Avoidance Modellens teori om at en negativ spiral av frykt og unnvikelse kan bidra til opprettholdelse av CFS/ME (Chalder et al., 2015). Videre er fear avoidance assosiert med flere negative utfall hos CFS/ME-pasienter, som dårligere sosial tilpasning, arbeids- og skoledeltakelse (Ali et al., 2017), selvrapportert lavere deltakelse i aktiviteter (Nijs et al., 2004) og redusert effekt av kognitiv atferdsterapi (de Gier et al., 2023). De fleste studiene henviser derimot til korrelasjoner, og kan derfor ikke si noe sikkert om kausalitet. Til tross for evidens som støtter opp under Fear Avoidance Modellen, er det rapportert om motstridende funn. Blant annet i en studie som viste at pasienter med CFS/ME ikke har større grad av kinesiofobi sammenliknet inaktive friske kontroller. Studien målte angst-relaterte fysiologiske- og psykologiske reaksjoner på fysiske oppgaver. Resultatene viste ingen forskjell i puls eller galvanisk hudrespons (måler aktivisering/"arousal") før, under eller etter treningen. CFS/ME-pasientene skåret høyere på angst-parametere, men dette hadde ikke sammenheng med treningen. Dette er fortolket som at CFS/ME-pasientene ikke utviste tegn til kinesiofobi (Gallagher et al., 2005). Unnvikelse av fysisk aktivitet kan imidlertid

forekomme som et resultat av fortolkninger om at fysisk aktivitet er skadelig, til tross for at det ikke ble funnet endringer i angstrelaterte fysiologiske målinger. Med utgangspunkt i dette kan truende mentale representasjoner av utmattelsessymptomer bidra til unnvikelsesatferd, uavhengig av om dette kan kategoriseres som en fobi eller ikke (Gallagher et al., 2005).

2.2 Læringsteori

En tilnærming til å forstå utviklingen av CFS/ME er gjennom læringsteori. Læringsteoretiske prinsipper kan anvendes for å forsøke og forstå hvordan individer former negative mentale representasjoner av fatigue og opprettholder unnvikelsesatferd (Lenaert et al., 2018).

Gjentatte opplevelser av fatigue i møte med spesifikke stimuli kan skape en lært sammenheng mellom disse stimuliene og opplevelsen av fatigue. Evnen til å lære sammenhenger mellom hendelser, ved assosiativ læring, har evolusjonære fordeler ettersom det gjør det mulig å predikere endringer i omgivelsene (Lenaert et al., 2018). Stimuli som tilegner seg evnen til å predikere uønskede utfall kan skape en forventning om å oppleve frykt i møte med stimuliene. Dette kan være adaptivt fordi det motiverer forsvarsmekanismer og unnvikelsesatferd i møte med potensielle farer. En tillært forventning om frykt i møte med spesifikke stimuli kan imidlertid være maladaptivt dersom et mønster av unnvikelsesatferd vedvarer selv når det ikke foreligger en reell fare (Lenaert et al., 2018).

Assosiativ læring kan beskrives som prosessen hvor sammenhenger mellom stimuli, atferd og utfall læres. Læringsprosessen former mentale representasjoner og minner som vi bruker for å vurdere hva som er trygt eller truende. Dette motiverer videre til atferd for å nærme seg eller trekke seg unna noe (Pittig et al., 2018). Assosiativ læring kan forekomme gjennom direkte erfaring, indirekte observasjoner eller overføres gjennom verbal informasjon (Lenaert et al., 2018). Det er forsket mye på hvordan assosiativ læring kan bidra til utvikling av betinget frykt og angstresponser (Pittig et al., 2018). Assosiativ læring anses ofte som en underliggende prosess for utvikling av angstlidelser, og er brukt som en forklaring på hvordan maladaptiv frykt, angst og unnvikelse læres og opprettholdes (Pittig et al., 2018).

Assosiativ læring deles ofte opp i klassisk og operant betinging. Klassisk betinging refererer til prosessen hvor relasjoner mellom hendelser i omgivelsene læres. I klassisk betinging vil en ubetinget stimulus (US) utløse en ubetinget respons (UR). Dersom US pares med en betinget stimulus (BS) vil det etter gjentatte paringer utvikles en lært respons. Den lærte reaksjonen

kalles en betinget respons (BR) (Lenaert et al., 2018). For eksempel kan individer som har gjennomgått kreftbehandling utvikle kvalme som en betinget respons. En kobling mellom kreftbehandling (US) og omgivelsene på sykehuset (BS) og bivirkninger (UR) som kvalme, vil kunne føre til at kvalmen utløses i møte med det betingede stimuli selv når det ubetingede stimuli ikke er tilstede (Lenaert et al., 2018). Operant betingning referer til en læringsform der atferd formes ut ifra konsekvenser (Janssens et al., 2019). Dersom en atferd fører til et ønsket utfall vil det etter gjentatte eksponeringer forekomme forsterkning, slik at frekvensen på atferden økes. Forsterkningen kan være negativ, noe som innebærer at en atferd forsterkes ved at noe fjernes fra situasjonen når atferden utføres (Iwata, 1987). En slik atferd kan være unnvikelse, slik at unnvikelsen forsterkes ved å forhindre noe uønsket (Lenaert et al., 2018). Det er argumentert for at både klassisk og operant betingning kan begge spille en rolle for utvikling av kronisk lidelse, som CFS/ME (Janssens et al., 2019; Lenaert et al., 2018).

2.2.1 ALT+F-modellen

ALT+F-modellen er en kognitiv atferdsmodell som konseptualiserer fatigue ut fra et assosiativt læringsperspektiv (Lenaert et al., 2018). Modellen er et rammeverk for å predikere og forstå hvordan assosiativ læring kan bidra til kronisk fatigue og unnvikelsesatferd. Sentralt i modellen er at intern og ekstern sanseinformasjon assosieres med fatigue-opplevelser. Dette kan føre til at interne og eksterne stimuli fremkaller fatigue som en betinget respons, i tillegg til å fremkalle forventninger om frykt og unnvikelsesatferd. Rammeverket beskriver hvordan læringsprosesser kan bidra til utviklingen av kronisk fatigue, ved at fatigue kan fungere som ubetinget stimuli, betinget stimuli og som en betinget respons (Lenaert et al., 2018).

Gjentatte opplevelser av fatigue-symptomer under fysisk aktivitet kan over tid føre til at fatigue fungerer som en ubetinget stimulus ved å endre responsen til en annen stimulus det har blitt parett med. En stimulus, som fysisk aktivitet, vil da fremkalle en respons som ikke forekommer under fysisk aktivitet før koblingen til fatigue. Denne responsen kan være en forventning om fatigue, eksempelvis ved at fysisk aktivitet trigger en forventning om fatigue i forkant av aktiviteten (Lenaert et al., 2018). Ut ifra dette kan klassisk betingning forklare hvordan fysisk aktivitet (BS) tilegner seg signalverdi for påfølgende fatigue (US) (Lenaert et al., 2018). En lært forventning om at fysisk aktivitet fører til fatigue kan motivere atferd for å unngå fatigue, som over tid kan gi nedsatt fysisk funksjon og kroniske plager (Lenaert et al., 2018). Atferdseksperimenter har vist sammenhenger mellom utførelse av fysiske oppgaver og fatigue-forventninger i forkant av utførelsen. Lenaert og kolleger (2018) hevder eksempelvis

at dette kan bidra til å forklare hvorfor CFS/ME-pasienter utviser svakere resultater på fysiske oppgaver (Heins et al., 2013; Nijs et al., 2012).

I følge ALT+F-modellen kan interoseptive og eksteroseptive stimuli fungere som betingede stimuli. Dette refererer til sanseinformasjon som henholdsvis oppstår innad i kroppen eller i det ytre miljøet. Interoseptiv betinget stimulus, som milde fatigueopplevelser, kan fremkalle fatigue som en betinget respons (Lenaert et al., 2018). Fatigue kan få funksjon som betinget stimulus dersom responsen til fatigue endres grunnet en samtidig forekomst med en annen uønsket stimulus (Lenaert et al., 2018). En opplevelse av milde kroppslige symptomer på fatigue kan fungere som BS for mer intense kroppslige symptomer, slik at interoseptive stimulus fungerer som et signal for mer intens fatigue (US) (De Peuter et al., 2011). Dette kan eksemplifiseres ved panikklidelse, hvor milde interoseptive opplevelser som oppstår i begynnelsen av et panikkanfall, som økning i puls, kan tilegne seg prediktiv verdi for påfølgende panikkanfall. Altså kan en økning i puls føre til et panikkanfall (BS) fordi det oppfattes som et ”falskt” tegn på et panikkanfall, og dermed fremprovosere et anfall (De Peuter et al., 2011). Interoseptive opplevelser kan også knyttes til mentale forestillingsbilder. Det er vist at forestillinger eller minner som er assosiert med fatigue kan være nok til å fremprovosere symptomer (Caseras et al., 2008). Dette kan ut fra et læringsperspektiv forklares ved at mentale forestillingsbilder fungerer som betinget stimulus for fatigue (Lenaert et al., 2018), hvor interoseptive opplevelser av fatigue har tilegnet seg signalverdi for påfølgende sterkere fatigue (Lenaert et al., 2018).

På samme måte kan eksteroseptive stimuli, som omgivelser på arbeidsplassen, fungere som en betinget respons og fremkalle unnvikelsesatferd. Eksempelvis kan tidligere opplevelser av fatigue på arbeidsplassen føre til at arbeidsplassen i seg selv tilegner seg egenskapen til å fremkalle fatigue og påfølgende unnvikelsesatferd (Lenaert et al., 2018). En studie viste at lyden fra en metronom kan fremkalte økt nivå av fatigue i etterkant av gjentatt paring med mental fatigue hos friske deltakere (Ishii et al., 2013). Studien demonstrerte hvordan en forventning om fatigue kan fremprovosere utmattelsessymptomer på bakgrunn av en tidligere samtidig ekstern forekomst (Ishii et al., 2013). Som en konsekvens av læringen kan fatigue tilegne seg kapasiteten til å utløse betingede responser (UR), som kan vise seg som unnvikelse, flukt eller hvile (Lenaert et al., 2018). Operant betinging kan forklare hvordan disse atferdsmønstrene vedvarer, ettersom unnvikelse av stimuli som trigger fatigue negativt kan forsterke fraværet av fatigue (Lenaert et al., 2018).

2.3 Prediktiv prosessering

En nyere teori innenfor nevrovitenskap hevder at fatigue kan anses som et produkt av slutninger trukket gjennom hierarkisk prediktiv prosessering (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Prediktiv prosessering er et rammeverk som beskriver hvordan hjerneprosesser og persepsjon påvirkes av prediksjoner, også kalt priors eller forventninger. Prediksjoner kan beskrives som fremtidsrettet kognisjon for å vurdere sannsynligheten for at en spesifikk hendelse eller erfaring skal forekomme (Kube et al., 2020). Prediktiv prosessering er hierarkisk organisert, hvor prediksjoner på lavere nivåer i hierarkiet handler om ubevisste kvaliteter ved sensoriske stimuli, mens prediksjoner på høyere nivåer reflekterer mer bevisste og abstrakte antakelser (Kube et al., 2020). Forventninger er basert på tidligere læringserfaringer knyttet til interoseptiv- og eksteroseptiv informasjon, altså tidligere informasjon fra kroppslige tilstander eller omgivelsene (Kube et al., 2020). Rammeverket søker å forklare det komplekse samspillet mellom top-down og bottom-up signaler, ved å beskrive hvordan sensoriske opplevelser ikke oppstår fra signaler fra kroppen eller omgivelsene alene, men konstrueres ved å danne kausale sammenhenger mellom eksisterende priors og innkommende sensoriske signaler (Pezzulo et al., 2019).

Basert på indre modeller søker hjernen å teste ut antakelser, ved hjelp av handlinger og atferd. Målet med prosesseringen er å redusere diskrepansen som kan oppstå mellom predikerte tilstander og sensorisk informasjon, hvor sanseinformasjon brukes til å bekrefte eller avkrefte om prediksjonen stemmer (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Når det oppstår et avvik mellom prediksjonen og sensorisk informasjon betegnes dette som en prediksjonsfeil (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Prediksjonsfeil kan reduseres på to måter. For det første kan hjernens prediksjoner oppdateres i møte med sensorisk input som avviker fra prediksjonene, slik at den oppdaterte prediksjonen er forbedret. For det andre kan persepsjonen aktivt rettes mot sensorisk informasjon som er i overensstemmelse med eksisterende prediksjoner. Dette betegnes som aktiv inferens, og kan forekomme ved at oppmerksomheten rettes mot sensorisk informasjon som samsvarer med forventningene (Greenhouse-Tucknott et al., 2022; Kube et al., 2020). På den måten kan prediktiv prosessering bidra med en forklaring på hvordan individer filtrerer, vektlegger og selekterer sanseinformasjon ulikt.

2.3.1 Prediktiv prosessering og fatigue

Prediktiv prosessering har blitt foreslått som et teoretisk grunnlag for flere medisinske uavklarte sykdommer (MUS) og vedvarende fysiologiske symptomer (PPS) (Greenhouse-Tucknott et al., 2022; Kube et al., 2020). MUS og PPS beskrives ofte som tilstander med somatiske symptomer som varer i minst seks måneder og som skaper betydelig lidelse for pasienten (Henningsen et al., 2018). Rammeverket har i nyere tid blitt brukt til å forstå sammenhenger mellom opplevde symptomer og kroppslig dysfunksjon, eksempelvis ved smerteopplevelser (Wiech, 2016), og ved utvikling av ulike MUS og PPS, som CFS/ME eller kronisk smerte (Greenhouse-Tucknott et al., 2022; Henningsen et al., 2018).

Ut ifra rammeverket kan utvikling av CFS/ME forklares ved at prediksjonsfeil på lavere nivåer i hierarkiet undertrykkes samtidig som forventninger fra høyere nivåer opprettholdes (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Gjennom tidligere læringserfaringer og gjentatt eksponering kan hjernen lære at en prior skal anses som en svært presis prediktor for fremtidige hendelser (Pezzulo et al., 2019). Dersom somatisk informasjon er uklar eller har lav presisjon, vil en svært presis prior bidra til at symptomopplevelsen styres mer av en eksisterende forventning fremfor innkommende sensorisk informasjon (Henningsen et al., 2018). Eksisterende priors som har tilegnet seg overdreven høy presisjonsverdi kan dermed være motstandsdyktige mot oppdatering i møte med avvikende sensorisk informasjon. Dette kan bidra til å produsere symptomer (Pezzulo et al., 2019) eller forhindre at symptomer avtar over tid (Kube et al., 2020). Subjektive opplevelser av fatigue kan i henhold til en slik forståelse skapes av presise eksisterende forventninger om fatigue i møte med upresis indre eller ytre sensorisk informasjon (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). En studie undersøkte subjektive opplevelser av pustevansker (dyspné-persepsjon) hos pasienter med fibromyalgi og CFS/ME (Van Den Houte et al., 2018). I studien ble symptom-relaterte forventninger primet ved å fortelle deltakerne at inhalering av en gass ville indusere symptomer. Pasientgruppen rapporterte om mer subjektiv dyspné i den primede betingelsen sammenliknet med friske kontroller. Dette kan reflektere en forskjell i perseptuelle prosesser, ettersom det ikke ble funnet noen fysiologiske forskjeller mellom gruppene. Forskergruppen argumenterte for at forskjellen i symptomrapportering kan tilskrives en forskjell i eksisterende forventninger, hvor presise prediksjoner om symptomer ble tillagt mer vekt enn somatisk innkommende informasjon hos pasientgruppen, men ikke hos kontrollgruppen (Van Den Houte et al., 2018). I en annen betingelse med mer presis innkommende informasjon var forskjellen mellom gruppene minimal (Van Den Houte et al., 2018). Dette kan fortolkes som at forventninger om

symptomer ikke overstyrte oppfattelsen av situasjonen i en betingelse hvor innkommende informasjon var mer presis.

Sensorisk informasjon som samsvarer med en prediksjon kan bli selektert for å redusere prediksjonsfeil (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Dette kan fungere som en mekanisme for utvikling av vedvarende utmattelse, ved at oppmerksomheten rettes mot intern eller ekstern informasjon som er i overensstemmelse med en forventning om fatigue. Videre kan informasjon som er motstridende til forventningen tillegges mindre verdi eller ignoreres (Greenhouse-Tucknott et al., 2022). Informasjon fra indre og ytre omgivelser samles aktivt inn ved å rette oppmerksomheten mot det som forventes å være relevante informasjonskilder. Dette kan eksempelvis innebære å rette oppmerksomheten inn mot kroppslige signaler (Pezzulo et al., 2019), som i sin tur kan bidra til økt forventning om og hypersensitivitet til symptomer (Kube et al., 2020). Flere studier har undersøkt sykdomsspesifikke perseptuelle prosesser hos pasienter med CFS/ME. Disse studiene har gitt indikasjon på at CFS/ME-pasienter retter oppmerksomheten mer mot helsetruende stimuli (Hou et al., 2008), og har økt sannsynlighet for å fortolke tvetydig informasjon på en somatisk måte (Hughes et al., 2017) sammenliknet med friske kontroller. Disse resultatene kan forklares i lys av aktiv inferens, ved at svært presise forventninger om å oppleve utmattelsessymptomer øker sannsynligheten for at oppmerksomheten rettes mot informasjon som er i overensstemmelse om forventningen.

2.4 En helhetlig forståelse av CFS/ME?

Fear Avoidance Modellen, ALT+F-modellen og prediktiv prosesseringsteori er ulike tilnærminger som kan brukes for å forklare hvorfor fatigue blir langvarig hos noen, men ikke andre. De ulike teoretiske tilnærmingene legger forskjellige mekanismer til grunn for utvikling og opprettholdelse av fatigue, men er ikke nødvendigvis gjensidig utelukkende. En kombinasjon av de ulike teoretiske tilnærmingene kan potensielt bidra til en mer helhetlig forståelse av utvikling av CFS/ME.

Fear Avoidance Modellen kan brukes som en forklaring på hvorfor fatigue blir langvarig hos noen i møte med utmattelsessymptomer. En fortolkning av utmattelsessymptomer som noe farlig eller truende kan føre til at individet utvikler frykt for liknende situasjoner, samt igangsetter beskyttende atferd som unngivelse av fysisk aktivitet (Vlaeyen & Linton, 2016). ALT+F-modellen er utviklet som et rammeverk for å predikere og forstå hvordan assosiativ

læring kan bidra til kronisk fatigue, frykt for fatigue samt unnvikelse av symptomer og fysisk aktivitet. Modellen inkorporerer Fear Avoidance Modellen i sitt rammeverk (Lenaert et al., 2018). På denne måten kan ALT+F-modellen føre til en utvidelse av Fear Avoidance Modellen, som opprinnelig ble utviklet for å forklare kroniske smertetilstander, blant annet ved å vise hvordan modellen kan brukes for å forstå utvikling av andre kroniske tilstander som CFS/ME. Videre kan ALT+F-modellen bidra med en teoretisk forklaring på hvordan frykten for fatigue kan utvikles gjennom assosiativ læring. Å lære om fatigue som en uønsket erfaring og om hvilke stimuli som er forløpere til fatigue kan skape en truende mental representasjon av fatigue. Dette kan føre til at fatigue tilegner seg egenskaper som en negativ ubetinget stimulus, slik at frykt for fatigue og stimuli som fremprovoserer fatigue kan føre til instrumentell unnvikelsesatferd (Lenaert et al., 2018). Kronisk fatigue kan utvikles dersom forventningen om fatigue i møte med samme eller liknende stimuli vedvarer selv når det ikke foreligger en reell fare for det fryktede (Lenaert et al., 2018).

Å forene ulike synspunkter og teorier som forklarer prediktive og ikke-prediktive mekanismer i hjernen og kognitiv fungering kan bidra til en økt forståelse av CFS/ME (Bubic et al., 2010). Effekten negative forventninger kan ha på utmattelsessymptomer kan forklares både gjennom assosiativ læring og gjennom prediktiv prosessering. Assosiativ læring kan bidra med en forklaring på hvordan stimuli tilegner seg kapasiteten til å fremkalle betingede fatigue-responser, som kan omfatte forventninger om eller frykt for symptomer, selv når det ikke foreligger en reell fare for det fryktede (Lenaert et al., 2018). Teorien om prediktiv prosessering kan potensielt bidra med en nevrovitenskapelig forklaring på hvordan forventninger kan trigge fatigue i møte med liknende stimuli. Tilnærmingene kan forenes, eksempelvis ved at læringsperspektivet kan bidra med en forklaring på hvorfor noen tillegger mer presisjon til eksisterende prediksjoner om symptomer. En læringshistorie preget av gjentatte negative fatigue-opplevelser kan potensielt forklare hvorfor priors er mer resistente mot oppdatering i møte med prediksjonsfeil hos noen enn andre, som kan bidra til at symptomene ikke avtar over tid (Kube et al., 2020). Videre kan prediksjoner om fatigue kan gjennom aktiv inferens rette oppmerksomheten mot stimuli som bekrefter prediksjonen (Kube et al., 2020), som i sin tur kan bidra til en ytterligere forsterkning mellom utmattelse og interoceptive- eller eksteroseptive stimuli.

I hvilken grad assosiativ læring kan føre til utvikling av prediksjoner om fatigue, kronisk fatigue eller unngåelsesatferd kan påvirkes av en rekke individuelle risikofaktorer (Kube et

al., 2020; Lenaert et al., 2018). Dette inkluderer kognitive bias i perseptuelle prosesser, sensitivering, katastrofetanker og overdreven generalisering (Lenaert et al., 2018). Ut ifra rammeverket prediktiv prosessering kan forventninger eller prediksjoner bidra til at individer filtrerer og selekterer sanseinformasjon ulikt (Henningsen et al., 2018), og det kan spekuleres i hvorvidt dette kan bidra til å forklare individuelle forskjeller i sykdomsspesifikke perseptuelle prosesser hos CFS/ME-pasienter.

3. Metode

3.1 Metodevalg

Denne oppgaven er en teoretisk analyse av hvordan Fear Avoidance Modellen kan forklare effekt eller mangel på effekt etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. For å kunne gjøre en teoretisk analyse av behandlingseffekt hos CFS/ME-pasienter har jeg gjennomført et systematisk litteratursøk. Søket er gjort for å identifisere tilgjengelig kunnskap om mekanismer underliggende for behandlingseffekt ved CFS/ME. I litteraturen brukes ulike begreper for CFS/ME om hverandre, eksempelvis ved at noen studier kun refererer til kronisk utmattelse eller CFS. En årsak til dette er at betegnelsen kronisk utmattelsessyndrom (CFS) ikke tar standpunkt til etiologien bak lidelsen, mens betegnelsen myalgisk encefalomyelitt antyder biologiske årsaksforklaringer bak lidelsen (Berge & Dehli, 2009). Ofte brukes betegnelsen CFS/ME for å anerkjenne begge synspunktene (Helsedirektoratet, 2015, s.9). I denne oppgaven vil jeg konsistent bruke begrepet CFS/ME uavhengig av terminologien som er brukt i artiklene jeg refererer til. Ut ifra litteratursøket har jeg undersøkt hvordan ulike modeller og teoretiske rammeverk kan brukes for å øke forståelsen av behandling av CFS/ME. Dette har gitt utgangspunktet for den teoretiske analysen, hvor eksisterende teorier og empiri er brukt for å besvare hovedproblemstillingen og andre forskningsspørsmål som er utledet fra problemstillingen.

3.2 Søkestrategi

Med utgangspunkt i problemstillingen ble det gjort et orienterende søk knyttet til behandling av CFS/ME. Deretter ble nøkkelord- og begreper fra det orienterende søket identifisert. Dette dannet grunnlaget for søkestrategien, som ble utviklet i samarbeid med en bibliotekar.

Litteratursøket ble gjennomført 31.03.23 i databasene PsycInfo, Medline og Embase, ved hjelp av en kombinasjon av søkeordene CFS *or* Chronic fatigue syndrome *or* Myalgic encephalomyelitis" *or* CFS/ME *and* cognitive behavioral therapy *or* graded excercise therapy

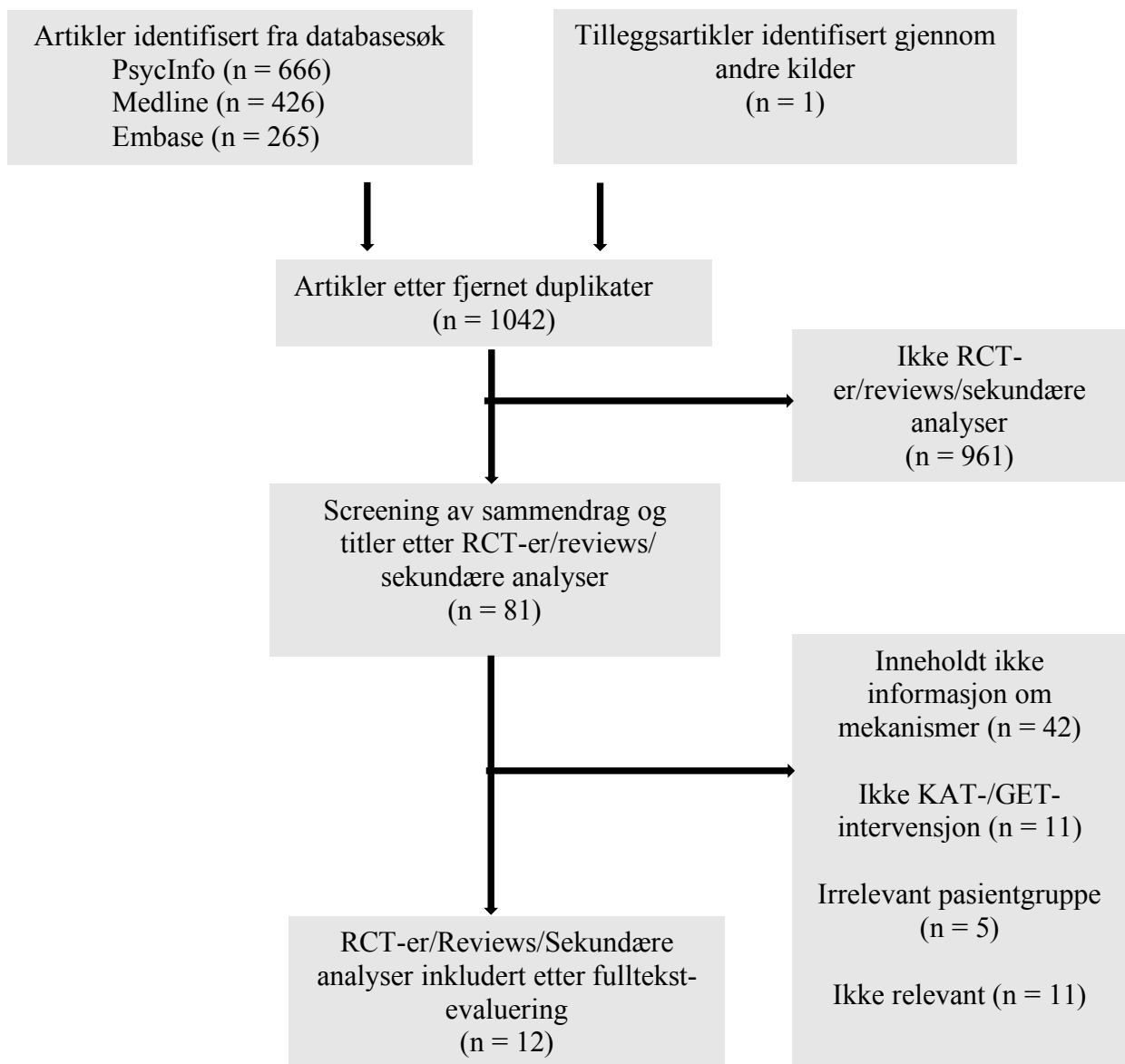
or avoidance or fear of movement or kinesiophobia or illness belief or fear of pain. Søket inkluderte i tillegg forkortelser, som CFS/ME og CBT. Videre ble både britisk og amerikansk stavemåte benyttet for relevante ord som eksempelvis "behaviour". Søket var ikke begrenset med tanke på språk eller studiedesign for å unngå og overse potensielt relevante kilder. Ikke-norsk- eller ikke-engelsk-språklig samt artikler med andre studiedesign ble ekskludert manuelt ved å gjennomgå sammendrag. Søket ga henholdsvis 426 treff i PsycInfo, 666 treff i Medline og 265 treff i Embase. Det ble også inkludert en tilleggsartikkel som ble identifisert via en referanseliste. Deretter ble det gjort en screening av søketreffet på bakgrunn av inklusjons- og eksklusjonskriterier og relevans til problemstillingen.

3.3 Inklusjon og eksklusjon av studier

Alle referansene fra litteratursøket ble importert til Zotero-biblioteket. Duplikater ble fjernet manuelt, noe som resulterte i 1042 gjenværende referanser. Deretter ble de gjenværende referansene screenet ved å gjennomgå titler og sammendrag. Referanser ble hovedsakelig ekskludert grunnet studiedesign, hvor kun RCT-er, oversiktsartikler av RCT-er eller sekundære analyser av RCT-er ble inkludert etter en manuell gjennomgang av alle referansene. Den manuelle gjennomgangen av alle referansene ble som nevnt gjort for å ikke overse relevante artikler, eksempelvis sekundære analyser av RCT-er som rapporterer om mekanismer underliggende for behandlingseffekten. I tillegg gir en manuell gjennomgang muligheten til å identifisere andre kilder fra litteratursøket, som ikke tilfredsstiller inklusjonskriteriene, men som likevel er relevante for analysen og diskusjonen. Neste steg innebar å vurdere RCT-er, sekundære analyser og oversiktsartikler for kvalifikasjon, hvor kun referanser som inneholdt informasjon om behandlingsutfall ved bruk av KAT og/eller GET ble inkludert. Videre ble gjenværende artikler som ikke inneholdt informasjon om mekanismer for behandlingsutfall (moderatorer, mediatorer eller prediktorer) ekskludert. Dette resulterte i 12 gjenværende referanser. Detaljer for seleksjonsprosessen vises i Figur 1. Inklusjonskriteriene i litteratursøket var:

- RCT-er, sekundære analyser av RCT-er eller oversiktsartikler av RCT-er som omhandlet KAT og/eller GET for CFS/ME.
- Inneholdt informasjon om mekanismer underliggende behandlingseffekten (moderator(er)/mediator(er)/prediktor(er)).
- Engelsk- eller norsk-språklige.

Figur 1.



4. Analyse

4.1 Hvordan kan Fear Avoidance Modellen bidra til å forklare effekt eller mangel på effekt av KAT og GET for CFS/ME-pasienter?

Fear Avoidance Modellen beskriver hvordan fortolkninger av symptomer som noe truende kan føre til mestringsstrategier og atferd som virker opprettholdende på symptomopplevelsen (Vlaeyen et al., 2016). I konteksten av CFS/ME vil en fortolkning av fatigue som truende og responsene dette medfører bidra til utvikling av en ond sirkel preget av frykt, verstefallstenkning, ekstra årvåkenhet (hypervigilans) og unnvikelse som opprettholder utmattelsessymptomer (Lenaert et al., 2018). Studier som har undersøkt hvorvidt Fear Avoidance Modellen kan brukes som en forklaring på behandlingseffekt etter kognitiv

atferdsterapi og/eller gradert treningsterapi gir støtte for at endringer målt i fear avoidance påvirker behandlingsresultater (Chalder et al., 2015; de Gier et al., 2023; Deale et al., 1998).

4.1.1 Symptomfokusering påvirker behandlingsutfall ved CFS/ME

Et sentralt begrep som har vært forsket mye på i denne sammenhengen, og som reflekterer elementer fra Fear Avoidance Modellen er symptomfokusering. Symptomfokusering er et bredt begrep som beskriver en tendens til å være overdrevent opptatt og fokusert på egne somatiske eller psykiske symptomer. Oppsummert gir forskningen støtte for at endringer i symptomfokusering påvirker behandlingsutfall etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME (Moss-Morris et al., 2005; Wiborg et al., 2011). Evidens som viser at effekten av KAT og GET for CFS/ME delvis er mediert av en reduksjon i symptomfokusering, kan forstås i lys av Fear Avoidance Modellen ved å se på operasjonaliseringen av begrepet. Eksempelvis er symptomfokusering målt gjennom skalaer som inneholder ledd som reflekterer aspekter som verstefallstenking, hypervigilans, grubling og hjelpeløshet. Dette kan illustreres gjennom spørsmålsledd i Wiborg og kolleger sin studie (2011) som ”Når jeg føler meg utmattet fokuserer jeg på utmattelsen hele tiden”, ”Når jeg føler meg utmattet tror jeg at jeg vil bli gal på grunn av utmattelsen” og ”Når jeg føler meg utmattet tenker jeg at utmattelsen vil bli verre” (*min oversettelse* (Wiborg et al., 2011)). En annen studie målte symptomfokusering gjennom The Illness Management Questionnaire. Dette spørreskjemaet inneholder spørsmålsledd som ”Jeg følger nøye med på hvor bra eller dårlig jeg føler meg” og ”man er nødt til å innse at man er hjelpeløs i møte med denne lidelsen” (*min oversettelse*, (Moss-Morris et al., 2005)). Disse spørsmålene kan reflektere aspekter ved verstefallstenking, som hypervigilans og hjelpeløshet. Dette viser hvordan studier som ikke undersøker Fear Avoidance Modellen i sin helhet likevel kan bygge opp under en forståelse av hvordan modellen kan tas i bruk for å forstå behandlingsresultater hos pasienter med CFS/ME.

En studie fant at endringer i fear avoidance etter kognitiv atferdsterapi for CFS/ME-pasienter forklarte mer av behandlingseffekten sammenliknet med andre variabler, som hvilke oppfatninger man har om sykdomsårsak (Deale et al., 1998). Behandlingsprogrammet fokuserte på å utfordre fortolkninger om unnvikelse av fysisk aktivitet i kombinasjon med et aktivitetsprogram som la til rette for en gradvis økning i aktivitetsnivå, og resultatene viste en signifikant endring i fatigue (Deale et al., 1998). Deltakere som opprettholdt troen på at de burde unngå fysisk aktivitet viste i større grad manglende bedring seks måneder etter

behandling (Deale et al., 1998). Studien brukte et kort spørreskjema med fire spørsmål for å kartlegge nivåer av fortolkninger om trening og aktivitet, for eksempel ”trening er skadelig” og ”jeg burde unngå fysisk aktivitet”, hvor deltakere skulle vurdere i hvilken grad de var enige i påstanden på en firepunktsskala (*min oversettelse* (Deale et al., 1998)).

Samtidig er ikke spørreskjemaet som ble administrert i studien et standardisert måleverktøy for å undersøke grad av fear avoidance, og kan kritiseres for å ikke måle begrepet på en god måte. Begrepet fear avoidance er bredt og inneholder flere komponenter som blant annet trusselvurdering, frykt og verstefallstenkning, som i sin tur kan inkludere grubling over symptomer, hjelpeløshet og forsterkning av symptomer (Lenaert et al., 2018). Det kan derfor stilles spørsmål ved spørreskjemaets validitet, og hvorvidt fire spørsmålsledd er nok for å måle fear avoidance på en tilstrekkelig måte. Videre kan det diskuteres hvorvidt andre ikke-målte variabler kan være av betydning for behandlingsutfallet. Mestringstro har vist seg å være en viktig prediktor for behandlingsutfall i flere studier (Breukers et al., 2019; Turner et al., 2007). Erfaringen av å mestre en økning i aktivitetsnivå kan ha ført til opplevelsen av å ha kontroll over egne symptomer, som i sin tur kan ha påvirket fortolkninger om å unngå fysisk aktivitet. Ut ifra dette kan det spekuleres i hvorvidt de underliggende mekanismene ved behandlingseffekten i studien kan tilskrives endringer i andre variabler, som mestringstro, fremfor endringer i fear avoidance i seg selv.

Fear avoidance har blitt studert ut ifra en bredere operasjonalisering av begrepet i andre studier. PACE-studien sammenliknet behandling med KAT og GET med aktivitetsavpasning og standard medisinsk behandling (White et al., 2011). I en sekundær analyse av studien ble det funnet at KAT og GET signifikant reduserte nivåene av verstefallstenkning, unnvikelsesatferd, fear avoidance-antakelser, antakelser om at symptomer er skadelig og symptomfokusering. En reduksjon i disse variablene medførte en reduksjon i rapportert fatigue (Chalder et al., 2015). I tråd med sin hypotese fant forskergruppen at endringer i fear avoidance, målt gjennom ”The Cognitive Behavioural Responses Questionnaire” (CBRQ), var den sterkeste mediatoren for effekten av KAT og GET i behandling av CFS/ME. Variablen fear avoidance hadde den største medierende effekten på både fatigue og fysisk funksjon for både KAT og GET, og forklarte opp mot 60% av behandlingseffekten i PACE-studien (Chalder et al., 2015). Spørreskjemaet CBRQ har vist seg å være et valid og reliabelt verktøy for å kartlegge kognitive og atferdsmessige responser til symptomer på tvers av ulike langvarige tilstander, som CFS/ME (Picariello et al., 2023).

I sekundær-analysen av PACE-studien er det brukt et standardisert måleverktøy som måler fear avoidance ut fra en bredere operasjonalisering. Dette kan bidra til økt forståelse av hvordan Fear Avoidance Modellen som en helhet kan brukes til å forstå underliggende mekanismer i behandlingsresultatene. Analysen viste at fear avoidance-antakelser spiller en svært sentral rolle, mens andre variabler fra modellen som verstefallstenkning, symptomfokusering og unnvikelsesatferd hadde mindre medierende effekter på behandlingsresultatene. Dette er viktig fordi det tyder på at behandlingseffekten ikke kan tilskrives generelle endringer i hvordan sykdom oppfattes og hvilke antakelser man har ovenfor symptomer, men kan knyttes til spesifikke endringer i fear avoidance-fortolkninger. Dette kan videre støttes opp under av en analyse av spørreskjemaet CBRQ som viste at fear avoidance, verstefallstenkning, symptomfokusering og unnvikelsesatferd ikke måler et overordnet konstrukt, men utgjør ulike faktorer (Picariello et al., 2023).

Sekundær-analysen av PACE-studien undersøkte i tillegg andre potensielle mediatorer, som mestringstro. Resultatene viste at både KAT og GET økte en opplevelse av mestringstro, som i sin tur var relatert til en reduksjon av fatigue (Chalder et al., 2015). Ettersom mestringstro som et begrep ikke er inkludert i Fear Avoidance Modellen, kan dette tyde på at modellen ikke gir en komplett forklaring på hvilke faktorer som er viktige ved behandling av CFS/ME. Mestringstro kan på en annen side teoretisk sett beskrives som det motsatt av hjelpeløshet og håpløshet (Ursin & Eriksen, 2004), som utgjør komponenter av verstefallstenkning. Dette indikerer at resultatene kan tolkes i lys av Fear Avoidance Modellen, der en økning i mestringstro potensielt kan gjenspeile en reduksjon i hjelpeløshet eller håpløshet. En slik forståelse av mestringstro er derimot ikke beskrevet eksplisitt i modellen. Samlet støtter disse funnene opp under Fear Avoidance Modellen som en teoretisk forklaring på opprettholdelsen av og som en behandlingsmodell for kroniske utmattelsessymptomer. Likevel fremkommer det av analysen at Fear Avoidance Modellen ikke gir en komplett forklaring fordi ikke alle pasienter responderer på behandlingen. Sentrale elementer i modellen har vist støtte for delvis, men ikke full mediering. I tillegg har andre variabler som ikke er nevnt i modellen vist å ha en medierende effekt på behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME.

4.1.2 Grad av fear avoidance påvirker behandlingsutfall

Høyere grad av fear avoidance, målt som nivåer av frykt, verstefallstenking, grubling og

unntvikelseratferd, har vist seg å henge sammen med lavere respons på KAT og GET hos pasienter med CFS/ME (Chalder et al., 2003; Sarter et al., 2021). Ut ifra dette kan mangel på effekt etter KAT og GET hos noen potensielt tilskrives sterke fear avoidance-antakelser og responser som er vanskelig å endre i behandling. Dette kan støtte opp under modellen som en underliggende forklaring på opprettholdelsen av utmattelsessymptomer, og samtidig reflektere et behov for mer direkte utfordring av fear avoidance i behandling av pasienter med høy grad av fear avoidance.

Sterkere antakelser om at symptomer er tegn på noe skadelig samt unntvikelser av fysisk aktivitet er forbundet med lavere respons til kognitiv atferdsterapi (Chalder et al., 2003; Sarter et al., 2021), samt økte symptomer og økt funksjonsnedsettelse (de Gier et al., 2023; Nijs et al., 2013). I en sekundær-analyse av fire RCT-er ble det funnet at en reduksjon i fear avoidance, verstefallstenkning og unntvikelser medierte en positiv effekt av kognitiv atferdsterapi på tvers av ulike tilstander, som CFS/ME, men at effekten var lavere hos pasienter med høyere grad av fear avoidance og verstefallstenkning (de Gier et al., 2023). Forskergruppen argumenterte for at pasienter med høye nivåer av fear avoidance likevel kan profitere på KAT utviklet i tråd med Fear Avoidance Modellen, men at det stiller større krav til innsats i behandlingen (de Gier et al., 2023).

Forfatterne utdyper imidlertid ikke hvordan innsatsen i behandlingen kan endres. Protokollen for kognitiv atferdsterapi var liknende på tvers av de ulike studiene som var inkludert i analysen (de Gier et al., 2023). Behandlingen inneholdt elementer rettet mot både smerte og fatigue. Etter en gjennomgang av innholdet på tvers av protokollene ble det tydelig at det var en forskjell i måten behandlingene nærmet seg smerte versus fatigue på. For behandling av smerte fokuserte protokollen på å utfordre maladaptive fortolkninger av symptomer, i tillegg til å formulere adaptive fortolkninger av smerte. Fatigue-behandlingen inneholdt derimot ikke et eksplisitt fokus på å utfordre maladaptive fortolkninger om unntvikelseratferd, men fokuserte kun på å formulere adaptive tolkninger av fatigue. Det kan tenkes at pasienter som ikke har like sterke opplevelser om at symptomer er tegn på noe skadelig lettere kan endre disse, gjennom å formulere mer adaptive fortolkninger av fatigue. Imidlertid kan pasienter som rapporterer sterkere tro på at symptomer er tegn på noe skadelig ha et behov for mer direkte utfordring av fear avoidance fortolkninger for å øke responsen til kognitiv atferdsterapi. Eksempelvis slik som behandlingen rettet mot smerteproblematikk ble gjennomført.

4.1.3 Unnvikelsesatferd opprettholder fear avoidance i undergrupper av CFS/ME

Unnvikelsesatferd kan opprettholde onde sirkler av fear avoidance hos visse pasienter med CFS/ME. I følge Fear Avoidance Modellen fører en vurdering av symptomer som truende til negativ symptomfokusering, som i sin tur bidrar til unnvikelsesatferd. Det finnes støtte for dette i litteraturen ved at endringer i unnvikelsesatferd har en delvis medierende effekt på behandlingsresultater etter KAT og GET (Chalder et al., 2015). En sekundæranalyse av en RCT fant derimot ikke at unnvikelse av fysisk aktivitet eller aversive stimuli ble signifikant endret etter kognitiv atferdsterapi hos CFS/ME-pasienter til tross for reduserte nivåer av symptomfokusering og verstefallstenking (Wiborg et al., 2011). En forklaring på dette kan være at høy grad av symptomfokusering ikke nødvendigvis fører til unnvikelsesatferd hos pasienter med CFS/ME. For eksempel kan en overdreven orientering mot utmattelsessymptomer bidra til å opprettholde symptomer og funksjonstap på en mer kompleks måte enn hva Fear Avoidance Modellen beskriver.

Fortolkninger av symptomer kan være ulik i forskjellige undergrupper av CFS/ME. Det er foreslått et skille mellom en gruppe karakterisert av et passivt aktivitetsmønster drevet av frykt og symptomer og en relativt aktiv undergruppe kjennetegnet av overaktivitet og fornektelse av symptomer. Ut ifra dette kan en forklaring på hvorfor enkelte studier ikke finner endring i unnvikelsesatferd etter KAT og GET være at frykt for symptomer og unnvikelse av fysisk aktivitet, er større i en "passiv" sammenliknet med en "aktiv" gruppe (Prins et al., 2001). KAT og GET burde i henhold til denne antakelsen tilpasses etter hvorvidt pasienten unnviker symptomer og fysisk aktivitet eller opprettholder en aktiv livsstil til tross for symptomer (Nijs et al., 2013). Et skille mellom "passive" og "aktive" pasientgrupper, og hvorvidt det har betydning for prognose i behandling, er derimot ikke godt dokumentert (Vos-Vromans et al., 2013). En årsak til at det ikke er funnet et klart gruppeskille kan potensielt tilskrives en diskrepans mellom individets oppfattelse av aktivitetsnivå og det faktiske aktivitetsnivået. Ut ifra dette vil det være viktig å undersøke pasienters kognitive fortolkninger knyttet til sine symptomer og sitt aktivitetsnivå, uavhengig om de objektivt sett karakteriseres av et aktivt eller passivt aktivitetsnivå. En rapportering av opplevd aktivitetsnivå preget av overaktivitet eller alt-eller-ingenting atferd er assosiert med fortolkninger av sine symptomer ut ifra "unngåelse av pinlighet" (embarrassment avoidance) fremfor fear avoidance (Picariello et al., 2023). De opprettholdende mekanismene for utmattelsessymptomer kan dermed være forskjellige avhengig av ens fortolkninger av

symptomer (Bazelmans et al., 2006). For eksempel kan en aktiv gruppe være preget av tanker om å være flau over og ikke akseptere symptomene sine. Dette kan føre til en opplevelse av overaktivitet, som forverrer symptomene i en ond sirkel. En passiv gruppe kan derimot havne i en annen type ond sirkel preget av frykt og unnvikelsesatferd. Dersom en reduksjon av fatiguesymptomer kan forklares gjennom en reduksjon av fear avoidance hos ”passive”, men ikke ”aktive” CFS/ME-pasienter, reflekterer dette et behov for å kartlegge og tilrettelegge kognitiv atferdsterapi ut ifra pasientens individuelle fortolkninger av deres symptomer.

4.1.4 Andre underliggende mekanismer spiller en rolle for behandlingseffekt

Andre mekanismer enn de som er beskrevet i Fear Avoidance Modellen kan spille en rolle for behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME. En rekke studier har vist hvordan komorbide stemnings- eller angstlidelser, kausale attribusjoner og sykdomsperspeksjon er relatert til behandlingseffekt (Chalder et al., 2003; Christensen et al., 2015; Gotaas et al., 2021; Sarter et al., 2021; Wiborg et al., 2011). I litteraturen fremkommer det blant annet at endringer i sykdomsperspeksjon er assosiert med endring i fatiguesymptomer og fysiske funksjoner (Christensen et al., 2015). Kan dette forklares i lys av Fear Avoidance Modellen? Sykdomsperspeksjon er et bredt begrep som omfatter hvordan individer oppfatter og fortolker sin helsetilstand og symptomer. Fear avoidance kan beskrives som en bestemt måte å oppfatte, fortolke og nærme seg sine symptomer på, hvor man ut fra en umiddelbar trusselvurdering av symptomene trigger verstefallstenkning og unnvikelsesatferd. En pessimistisk form for sykdomsperspeksjon er assosiert med dårligere utfall av KAT for CFS/ME-pasienter (Chalder et al., 2003). Pessimistisk eller negativ sykdomsperspeksjon kan innebære følelser av hjelpeløshet, usikkerhet, manglende tro på bedring, redusert deltakelse i aktiviteter og negative emosjonelle reaksjoner som følelser av frykt, angst eller bekymring om symptomer (Wu et al., 2014). Dette er konstrukter som kan tenkes å overlappe eller ha sammenheng med elementer i Fear Avoidance Modellen, slik som verstefallstenkning, hjelpeløshet og unnvikelse. Basert på dette trenger ikke studier som viser medierende effekter av elementer som ikke er eksplisitt beskrevet i Fear Avoidance Modellen svekke modellens relevans. Det kan argumenteres for at studiene undersøker overlappende eller liknende konsepter i en større bredde av kognitive prosesser og atferder knyttet til utmattelsessymptomer og opplevelse av sykdom. Eksempelvis kan en medierende effekt av pessimistisk sykdomstro tolkes i lys av Fear Avoidance Modellen. Det kan argumenteres for at pessimistisk sykdomstro reflekterer negative tolkninger av symptomer og konsekvensene symptomene fører til. Videre kan negative fortolkninger av symptomer beskrives som

forløpere til verstefallstenkning og fortolkninger av symptomer som truende (Vlaeyen & Linton, 2000).

4.1.5 Kritikk av Fear Avoidance Modellen

Fear Avoidance Modellen kan kritiseres for å være for snever. Modellen presenterer to måter å møte symptomer på, enten ved at symptomer vurderes som noe forbigående eller som noe truende. Sistnevnte er tenkt å igangsette en negativ spiral av symptomer, frykt og unnvikelse. Det er argumentert for at en modifikasjon som vektlegger betydningen av predisponerende beskyttende- og sårbarhetsfaktorer, eksempelvis tilbøyelighet til angst og grubling, kan bidra til en økt forståelse av menneskelige erfaringer i lys av Fear Avoidance Modellen (Boselie & Vlaeyen, 2017). En utvidelse av modellen som vektlegger predisponerende tendenser og personlighetstrekk, kan bidra med en forklaring på hvorfor noen havner i den negative fear avoidance-spiralen i møte med symptomer og andre ikke.

En annen kritikk kan rettes mot at fremstillingen av hva som er opprettholdende faktorer for utvikling av kroniske utmattelsessymptomer er for enkel. Dersom det foreligger et skille mellom relativt ”aktive” og ”passive” pasienter, kan de opprettholdende mekanismene være forskjellig for de to gruppene. En aktiv og en passiv gruppe vil kunne ha forskjellige måter å fortolke sine symptomer på, som medfører at de opprettholdende mekanismene bak fatiguesymptomene kan være ulike. I Fear Avoidance Modellen beskrives det som essensielt å vurdere symptomene som noe forbigående, ettersom individet da vil gjenoppta bevegelser og aktiviteter som er assosiert med symptomene og dermed kan oppleve bedring (Boselie & Vlaeyen, 2017). For ”aktive” pasienter vil derimot en vurdering av symptomene som noe forbigående kunne bidra til et atferdsmønster av overaktivitet, som i sin tur kan virke forsterkende og opprettholdende på symptomene. Dette kan bety at det finnes flere måter å møte fatiguesymptomer på enn de to rutene som er beskrevet i Fear Avoidance Modellen, og kan potensielt forklare hvorfor noen responderer på kognitiv atferdsterapi rettet mot å redusere fear avoidance og andre ikke.

I litteraturen fremkommer det at Fear Avoidance Modellen ikke ser ut til å forklare hele bildet når det gjelder de underliggende mekanismene knyttet til effekten av KAT eller GET for CFS/ME. Trolig vil komplekse og dynamiske mekanismer i interaksjon med hverandre spille en rolle når det gjelder årsakene til at noen opplever god effekt av KAT og GET for CFS/ME og andre ikke. Effekten av KAT og GET er sannsynligvis mediert av en rekke faktorer

ettersom CFS/ME-pasienter utgjør en svært heterogen gruppe (Gotaas et al., 2023; Wiborg et al., 2012), men generelt ser det ut til at endringer i hvordan sykdom oppfattes og hvilke antakelser man har ovenfor symptomer er en viktig del av underliggende mekanismer for behandlingseffekt (Wiborg et al., 2012). Det finnes evidens for at endringer i fear avoidance-antakelser spiller en rolle for å forklare behandlingseffekt av KAT og GET for CFS/ME, da flere studier støtter opp under fear avoidance som en delvis mediator. Dette indikerer at Fear Avoidance Modellen kan bidra til å forklare behandlingsresultater etter KAT og GET hos CFS/ME-pasienter, ettersom en reduksjon av fatiguesymptomer delvis kan forklares gjennom en reduksjon av fear avoidance. Likevel kan modellen kritiseres for å være for enkel. Som et resultat av studier som viser at andre variabler kan mediere behandlingsresultater fremkommer det at modellen ikke fullt ut kan forklare hvilke komplekse og dynamiske mekanismer som er underliggende for behandlingsresultater, eller hvordan disse interagerer med hverandre. Videre kan modellen potensielt være bedre egnet til å forklare behandlingseffekt hos en undergruppe av CFS/ME-pasienter, karakterisert av et passivt aktivitetsmønster drevet av frykt og unnvikelse, men ikke være generaliserbar til en relativt aktiv undergruppe karakterisert av overaktivitet og fornektelse.

Samlet medfører dette at Fear Avoidance Modellen, i lys av dagens forskning, ikke kan forklare hele bildet når det gjelder behandlingseffekt av KAT og GET for CFS/ME. Det finnes evidens for at symptomfokusering, som blant annet innebærer verstefallstenking, påvirker resultater etter behandling med KAT og GET. Fear Avoidance Modellen setter lys på hvordan endringer i hvordan sykdom oppfattes og hvilke antakelser man har ovenfor symptomer kan påvirke behandlingsutfall. Imidlertid kan kognitive fortolkninger av symptomer, og atferden fortolkningen resulterer i, være mer kompleks enn det som fremstilles i modellen. Denne teoretiske analysen har belyst hvordan ulike fortolkninger av symptomer kan virke opprettholdende på utmattelsessymptomer. En fortolkning av symptomer som truende kan føre til unnvikelsesatferd, mens fornektelse av symptomer kan føre til overaktivitet. Begge disse fortolkningene kan virke opprettholdende på utmattelsen. Dette kan reflektere et behov for en utvidelse av Fear Avoidance Modellen, som belyser hvordan andre mekanismer kan være av betydning for utvikling og opprettholdelse av utmattelsessymptomer. Dette vil videre være av betydning for å få en bedre forståelse av underliggende mekanismer for behandlingseffekt etter KAT og GET.

4.2 Kan assosiativ læring føre til onde sirkler av frykt og unngåelse?

ALT+F-modellen er en kognitiv atferdsmodell som innlemmer Fear Avoidance Modellen, og som søker å forklare utvikling av kroniske fatiguesymptomer, frykt for fatigue og unnvikelsesatferd ut fra et assosiativt læringsperspektiv (Lenaert et al., 2018). Betydningen av assosiative læringsprosesser er veldokumentert for utviklingen av en rekke tilstander og lidelser, og har for eksempel spilt en viktig rolle for å forstå utvikling og behandling av angstlidelser, post traumatisk stresslidelse og tvangslidelser (Pittig et al., 2018).

4.2.1 Assosiativ læring kan alene forårsake symptomer

Somatiske symptomer kan forårsakes av assosiativ læring. Det finnes god støtte for at assosiative læringsprosesser er av betydning for utvikling av somatiske symptomer som kvalme og muskelsmerter (Lenaert et al., 2018). I tillegg er det vist at assosiativ læring kan fremprovosere frykt for symptomer som en betinget respons hos både kliniske- og ikke-kliniske populasjoner (Lissek et al., 2005; Zaman et al., 2016). I en eksperimentell studie ble det funnet at assosiativ læring kan fremprovosere mage-tarm-symptomer hos friske pasienter (Zaman, 2016). Resultatene viste at ikke-smertefulle interoceptive opplevelser fra fordøyelsessystemet kan fremprovosere en frykt for viscerale smerter, og at denne frykten kunne generaliseres til flere ikke-smertefulle og smertefulle viscerale stimuli (Zaman, 2016). Videre er det godt dokumentert at betinget frykt medfører unnvikelsesatferd som opprettholder frykten innenfor forskning på angstlidelser (Lissek et al., 2005). Dette viser hvordan assosiativ læring kan bidra til utvikling av frykt for, fremprovosering og opprettholdelse av medisinske uforklarte symptomer i både kliniske og ikke-kliniske populasjoner. Dette kan potensielt brukes som en forklaring på hvordan frykt for symptomer utvikles i Fear Avoidance Modellen.

4.2.2 Assosiativ læring kan forårsake utmattelsessymptomer

Assosiativ læring kan forklare utvikling og opprettholdelse av kroniske utmattelsessymptomer slik som det er hevdet i ALT+F-modellen. Flere studier har demonstrert hvordan fatiguesymptomer kan fremprovoseres som en betinget respons etter gjentatte paringer med interoceptive eller eksteroseptive stimuli (Caseras et al., 2008; Heins et al., 2013; Ishii et al., 2013). For eksempel kan interoceptive stimuli fungere som betingede stimuli for fatigue ved at mentale forestillingsbilder som er assosiert med fatiguesymptomer, som å bære tunge handleposer, i seg selv er nok til å fremprovosere utmattelsessymptomer hos både CFS/ME-pasienter og friske kontroller (Caseras et al., 2008). CFS/ME-gruppen rapporterte derimot om

høyere fatiguenivåer en kontrollgruppen (Caseras et al., 2008). En annen studie demonstrerte hvordan eksteroseptive stimuli kan fremkalle fatiguesymptomer, hvor lyden av en metronom i seg selv fremkalte økte fatiguenivåer hos friske deltakere i etterkant av gjentatt paring med mental fatigue (Ishii et al., 2013). Samlet viser studiene hvordan stimuli kan tilegne seg kapasiteten til å fremkalle frykt for symptomer som en betinget respons til tross for at det ikke foreligger en reell fare for det fryktede, i likhet med fryktresponser som utvikles ved angstlidelser.

Basert på dette kan ALT+F-modellen bidra med en teoretisk forklaring på hvilke prosesser som fører til utvikling av onde sirkler av frykt og unnvikelse ved CFS/ME. Fear avoidance kan i lys av dette anses som en tillært frykt for stimuli som assosieres med symptomer. Den tillærte frykten bidrar til prosessene for verstefallstenkning, hypervigilans og unnvikelsesatferd som er beskrevet i Fear Avoidance Modellen. ALT+F-modellen kan videre gi en teoretisk forklaring på hvordan en slik ond sirkel av frykt og unnvikelse opprettholdes. Operante læringsmekanismer kan forklare hvordan unnvikelsesatferd vedvarer, ved at unnvikelse av stimuli som trigger fatigue negativt forsterker fraværet av fatigue. I tillegg vil dette medføre en mangel på korrigerende opplevelser av at det fryktede ikke lenger fremprovoserer fatigue, og dermed at unnvikelsen ikke lenger er nødvendig (Lenaert et al., 2018). Samlet kan dette tyde på at assosiative læringsmekanismer bidrar til å forklare hvordan onde sirkler av frykt og unnvikelse utvikles hos pasienter med kroniske utmattelse.

4.2.3 Assosiativ læring kan forklare behandlingsresultat hos CFS/ME-pasienter

Vedvarende unnvikelse av frykt for fatiguesymptomer, forklart gjennom operante læringsmekanismer, kan forklare effekt av behandling med kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi hos CFS/ME-pasienter. Negativ forsterkning kan som nevnt opprettholde unngåelsesatferd. Dette er en form for operant betingning som er resistent mot ekstinksjon, altså at den er svært motstandsdyktig mot avlæring (Lenaert et al., 2018). Ekstinksjon innebærer å danne nye assosiasjoner med en betinget stimulus, som over tid kan generaliseres på tvers av kontekster. Ettersom ekstinksjon av frykt er kontekst-avhengig og ikke enkelt generaliseres til nye situasjoner (Holmes et al., 2014; Vlaeyen et al., 2016), kan assosiative læringsprinsipper bidra med en forklaring på hvorfor frykt for fatigue-symptomer kan være vanskelig å endre i behandling (Lenaert et al., 2018).

Ut ifra dette kan ALT+F-modellen bidra med en teoretisk forklaring på hvorfor noen CFS/ME-pasienter ikke responderer på behandling med KAT eller GET. Videre kan dette brukes som en forklaring på hvorfor høyere nivåer av fear avoidance-antakelser og unnvikelse av fysisk aktivitet er assosiert med lavere respons til kognitiv atferdsterapi, som vist i de Gier og kolleger (2023). Sterkere fear avoidance-antakelser og høyere grad av unnvikelse kan reflektere at dette er sterke betingede responser, som i sin tur kan gjøre antakelsene mer resistente mot ekstinksjon og dermed stille større krav til behandlingen.

Det foreligger god evidens for prinsippene i ALT+F-modellen, men det er for tidlig å konkludere om assosiativ læring kan føre til onde sirkler av fear avoidance hos CFS/ME ettersom det per i dag ikke finnes studier som har undersøkt dette eksplisitt. Modellen bidrar likevel med en teoretisk forklaring på hvilke mekanismer som kan ligge til grunn for utvikling av fear avoidance hos pasienter med CFS/ME, ved å forklare hvordan gjentatte fortolkninger av symptomer som noe truende kan føre til en tillært negativ spiral av fatiguesymptomer, frykt og unnvikelse av symptomer og fysisk aktivitet.

4.3 Kan forventninger om fatigue føre til fatigue og unnvikelsesatferd?

Prediktiv prosessering kan brukes for å forstå normale perseptuelle prosesser. I litteraturen er det godt dokumentert hvordan forventninger påvirker persepsjon og handling (Bubic et al., 2010). For eksempel har studier på optiske illusjoner demonstrert hvordan oppfattelse av sensorisk stimuli påvirkes av forventninger (Pezzulo et al., 2019). Optiske illusjoner kan beskrives som yttertilfeller hvor persepsjon nærmest fullstendig er styrt av forventninger, ettersom sensorisk informasjon er svært tvetydig eller utydelig (Pezzulo et al., 2019). Rammeverket kan videre benyttes for å forstå andre fenomener, som medisinske uforklarte symptomer (Greenhouse-Tucknott et al., 2022; Henningsen et al., 2018; Kube et al., 2020).

4.3.1 Forventninger kan trigge fatiguesymptomer og unnvikelsesatferd

Forventninger om å oppleve fatigue kan trigge fatigue og påfølgende unnvikelsesatferd. Prediktiv prosessering bidrar med en nevrovitenskapelig forklaring på hvordan kroppslige symptomer kan oppleves. Kroppslige symptomer, som fatigue, er ikke direkte avledet fra somatiske opplevelser i kroppen, men konstrueres ved å danne sammenhenger mellom tidligere forventninger og sensoriske stimuli (Pezzulo et al., 2019).

Prediktiv prosessering kan bidra med en forklaring på hvordan fatigue som opprinnelig var forklart av objektiv sykdom, som utmattelse etter en infeksjon kan vedvare, samt hvilke mekanismer som kan bidra til at symptomene blir kroniske (Van Den Bergh et al., 2017). Presise prediksjoner om fatigue kan utvikle seg dersom individet har en læringshistorie preget av gjentatte opplevelser av utmattelse i møte med en bestemt type stimuli. Dersom sensorisk informasjon over tid ikke lenger stemmer overens med forventningen om fatigue, for eksempel etter endt infeksjon, oppstår det en prediksjonsfeil. Dette kan føre til en oppdatering av prediksjonen, hvor individet ikke lenger forventer fatigue i møte med liknende stimuli, eller aktiv inferens hvor individet retter persepsjonen mot informasjon som er i overensstemmelse med prediksjonen. Sistnevnte kan forklare hvordan symptomer som har vært koblet til objektiv sykdom frakobles dette, og vedvarer til tross for manglende sensorisk input (Van Den Bergh et al., 2017). Aktiv inferens kan i henhold til dette sammenliknes med verstefallstenkning, altså en overdreven orientering mot skadelige stimuli. Prediktiv prosessering kan dermed bidra med en utdypet forklaring på hvordan verstefallstenkning, som beskrevet i Fear Avoidance Modellen, forekommer på nevrovitenskapelig nivå.

Per i dag finnes det ingen studier som undersøker eksplisitt hvordan prediktiv prosessering kan forklare utvikling og opprettholdelse av CFS/ME, men det er gjort flere studier som har undersøkt hvordan forventninger kan føre til fatigue både i kliniske- og ikke-kliniske populasjoner. Det er demonstrert at forventninger kan fremprovosere utmattelsessymptomer ved at man blir bedt om å forestille seg selv i en situasjon som normalt ville trigget fatigue (Caseras et al., 2008; Donnino et al., 2022). Fortolket ut ifra prediktiv prosessering viser disse studiene hvordan prediksjoner om utmattelse kan generere fatiguesymptomer. Videre rapporterer CFS/ME-pasienter om høyere grad av fatigue i slike betingelser enn friske kontroller (Caseras et al., 2008). Dette kan fortolkes som at pasientgruppen har sterkere priors om å oppleve fatigue enn friske kontroller, slik at persepsjonen i større grad er styrt av forventninger i situasjonen, som i sin tur øker opplevelsen av fatiguesymptomer.

Videre kan prediktiv prosessering brukes for å forklare unnvikelsesatferd som opprettholder utmattelse. Ulike atferdseksperimenter har vist en sammenheng mellom forventninger om fatigue og utførelse av fysiske oppgaver (Heins et al., 2013; Nijs et al., 2012; Silver et al., 2002). Disse studiene fant at CFS/ME-pasienter bruker lenger tid på å utføre fysiske oppgaver sammenliknet med friske kontroller, og at utførelsen er korrelert med forventninger om og frykt for fatigue. I henhold til prediktiv prosessering kan dette forstås som en

unntvikelssatferd som oppstår grunnet svært presise priors om å oppleve utmattelsessymptomer i fysiske oppgaver forbundet med fatigue. Denne forståelsen styrkes i lys av en studie som ba CFS/ME-pasienter om å sykle på en ergometersykkel så lenge de klarte. Resultatene viste at varigheten på den fysiske oppgaven var sterkt negativt korrelert til frykt for fysisk bevegelse (Silver et al., 2002), men at utførelsen ikke hadde sammenheng med innkommende sensorisk informasjon, da resultatene ikke var relatert til symptomalvorlighet, emosjonelt ubehag, makspuls eller hvilepuls (Silver et al., 2002).

4.3.2 Forventninger har betydning for behandling av CFS/ME

Prediktiv prosessering kan bidra med en forklaring på hvordan forventninger fremprovoserer symptomer og påfølgende unntvikelssatferd. Dette kan være av betydning for behandling av CFS/ME. Gjennom prediktiv prosessering kan man få en økt forståelse av hva som er opprettholdende mekanismer ved CFS/ME og hvordan disse utvikles. Rammeverket kan potensielt brukes til å få en økt forståelse av hvordan KAT og GET bør utformes for å øke sannsynligheten for en oppdatering av prediksjonsfeil som opprettholder symptomer.

Som nevnt fant Moss-Morris og kollegaer (2005) at en reduksjon i symptomfokusering medierte effekten av GET i et 12 ukers randomisert treningsprogram (Moss-Morris et al., 2005). I behandlingsprogrammet ble deltakere bedt om å regulere innsats og aktivitetsnivå ut ifra pulsmålinger (eksterne opplevelser), fremfor å regulere etter symptomnivå (interne opplevelser). Resultatene viste en signifikant effekt av GET, hvor deltakere rapporterte om mindre fatigue etter treningsprogrammet mediert av en reduksjon i symptomfokusering (Moss-Morris et al., 2005). I lys av prediktiv prosessering kan dette forklares som at ekstern informasjon ble gjort mer presis, slik at forventninger om interne opplevelser ikke fikk overstyre persepsjonen. Dette kan i sin tur ha bidratt til en oppdatering av prediksjonsfeil som oppsto ved forventninger om fatigue. Over tid kan en oppdatering av prediksjonsfeilen ha medført at persepsjonen i mindre grad ble styrt av aktiv inferens, reflektert som en reduksjon i rapportert symptomfokusering.

Utover dette kan prediktiv prosessering ha andre mulige kliniske implikasjoner i behandling av CFS/ME. Dette kan ses i lys av en nylig utført studie som undersøkte et behandlingsprogram rettet mot sensfølger etter COVID-19-infeksjon, blant annet kronisk smerte og kronisk fatigue (Donnino et al., 2022). Behandlingsprogrammet Psychophysiologic symptom relief therapy (PSRT) var rettet mot underliggende stressorer og psykologiske

bidrag til uspesifikke symptomer for å redusere betingede symptomresponser og fear-avoidance atferd. PSRT reduserte signifikant rapporterte nivåer av fatigue, smerteopplevelser og pustevansker. Ved baseline rapporterte 57% at de var sterkt enige i at fysisk aktivitet ville forverre symptomer, sammenliknet med 4% etter endt behandling (Donnino et al., 2022). Behandlingen reduserte antakelsen om en sammenheng mellom fysisk aktivitet og symptomforverring hos deltakerne, samtidig som de økte sitt aktivitetsnivå (Donnino et al., 2022). Behandlingsprogrammet besto blant annet av en visualiseringsteknikk rettet mot symptomer i møte med triggende stimuli, hvor deltakere ble vist en video av trappegåing. Betingelsen fremprovoserte fatigue hos de fleste deltakerne (Donnino et al., 2022). Dette demonstrerer hvordan forventninger kan generere symptomer i fravær av interoseptiv stimuli. Visualiseringsteknikken kan ha ulike virksomme komponenter for å redusere symptomer. For det første viste oppgaven deltakerne hvordan fatiguesymptomer kan genereres av forventninger. For det andre kan det fungere som en eksponeringsmekanisme for å bryte koblingen (ekstinksjon) mellom utmattelse og fysisk aktivitet (Donnino et al., 2022). Studien kan kritiseres for at det ikke var inkludert noen kontrollgruppe i designet og at utvalget var lite. Likevel demonstrerer dette hvordan elementer fra ALT+F-modellen og prediktiv prosesseringsrammeverket potensielt kan kombineres for behandling av kronisk fatigue.

Det er godt dokumentert hvordan forventninger kan påvirke normalpersepsjon og handling (Bubic et al., 2010), og det foreligger støtte for at en slik forståelse også kan brukes for å forstå hvordan persepsjon kan fremprovosere fatiguesymptomer og unnvikelsesatferd (Caseras et al., 2008; Donnino et al., 2022). Å studere utvikling av kroniske utmattelsessymptomer i lys av prediktiv prosessering er en relativt ny tilnærming, noe som medfører at det er for tidlig å konkludere hvordan disse prosessene spiller en rolle for utvikling og opprettholdelse av fatiguesymptomer hos denne pasientgruppen.

5. Diskusjon

Formålet med denne oppgaven var å undersøke hvordan Fear Avoidance Modellen kan bidra til å forklare effekt eller mangel på effekt av kognitiv atferdsterapi (KAT) og gradert treningsterapi (GET) for CFS/ME-pasienter. Med utgangspunkt i et systematisk litteratursøk av randomiserte kontrollerte studier (RCT-er) og sekundær-analyser av RCT-er som har utforsket mekanismene som ligger til grunn for behandlingseffekten av KAT og GET, har jeg gjennomført en teoretisk analyse av hvordan Fear Avoidance Modellen kan påvirke utfallet av behandlingen. I oppgaven har jeg videre inkludert andre perspektiver for å øke forståelsen av

hvordan en trusselvurdering av utmattelsessymptomer, samt kaskaden av hendelser denne vurderingen medfører, kan bidra til å forklare behandlingsresultater. Gjennom oppgaven har jeg søkt å få en økt forståelse av utvikling og opprettholdelse av frykt og unnvikelse av fatiguesymptomer i lys av læringsteoretiske prinsipper og rammeverket om prediktiv prosessering.

I litteraturgjennomgangen fremkom det støtte for at Fear Avoidance Modellen kan forklare deler av effekten av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi hos CFS/ME-pasienter. Støtte for modellen og elementer fra modellen kan bidra til å øke forståelsen av hva som er virksomme mekanismer i behandling av CFS/ME. Hovedbidraget fra modellen ser ut til å være at kognitive fortolkninger av symptomer kan føre til frykt for symptomer og unnvikelse av fatiguesymptomer og relaterte aktiviteter, som i sin tur kan virke opprettholdende på utmattelsen uavhengig av etiologien hos visse pasienter med CFS/ME. En endring av denne frykten og unnvikelsen gjennom kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi kan bidra til å redusere opplevelsen av fatiguesymptomer hos noen pasienter med CFS/ME (Chalder et al., 2015). Modellen kan likevel kritiseres for å være for enkel, ettersom den ikke kan forklare alle mekanismene som er underliggende for behandlingseffekt hos pasientene som responderer på behandlingen. Dette viser et behov for å forske mer på hvilke andre mekanismer som har medierende effekter på behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. Imidlertid kan enkelte andre mekanismer som har vist medierende effekt på behandlingsresultater forstås i lys av Fear Avoidance Modellen. Eksempelvis kan sykdomspersepsjon anses som en forløper til en vurdering av symptomer som truende, som kan føre til verstefallstenkning. Videre kan mestringsstro forstås som det motsatte av hjelpeløshet, slik at studier som viser at mestringsstro medierer behandlingsresultater, reflekterer en reduksjon av hjelpeløshet som er beskrevet i Fear Avoidance Modellen. En slik forståelse av sykdomspersepsjon og mestringsstro er derimot ikke adressert eksplisitt i modellen. Dette kan antyde et behov for en utvidelse av Fear Avoidance Modellen, slik at en bredere forståelse av hvordan kognitive fortolkninger av symptomer kan føre til frykt for symptomer og unnvikelsesatferd kan testes ut empirisk.

Fear Avoidance Modellen kan i tillegg kritiseres for å ikke redegjøre for forløpere og predisponerende tendenser til hvorfor noen vurderer symptomer som truende og havner i en negativ spiral av frykt og unnvikelse mens andre ikke gjør det. I tillegg ble det tydelig ut fra analysen at modellen ikke tar høyde for at det finnes andre måter å opprettholde

fatiguesymptomer på, som ikke handler om frykt og unnvikelse. Etersom CFS/ME-pasienter utgjør en heterogen gruppe kan de opprettholdende mekanismene være ulike blant pasienter. Derfor kan modellen være bedre egnet til å forklare underliggende mekanismer for behandling i en gruppe karakterisert av et passivt aktivitetsmønster drevet av frykt og symptomer, men ikke være egnet til å forklare mekanismer i behandling av en relativt aktiv gruppe kjennetegnet av fornektelse av symptomer og overaktivitet. Dette kan bidra til forståelse av hvordan en reduksjon av fatiguesymptomer kan forklares gjennom en reduksjon av fear avoidance hos noen, men ikke alle CFS/ME-pasienter.

På en annen side kan fornektelse av symptomer forstås i lys av Fear Avoidance Modellen, hvor fornektelsen reflekterer en reduksjon av trusselen som kan oppstå i møte med symptomene. Fornektelsen kan bidra til å redusere angst og stress som oppstår i møte med utmattelsen, og gjør det mulig for individet å møte symptomene med overaktivitet som virker opprettholdende. En slik forståelse kan reflektere et behov for en utvidelse av modellen, hvor en vurdering av de umiddelbare symptomene som noe truende kan føre til to ulike negative spiraler. En spiral preget av utmattelse, frykt, verstefallstenking og unnvikelse, og en annen spiral preget av utmattelse, frykt, fornektelse og overaktivitet. Begge spiralene kan resultere i økt funksjonstap og mer utmattelse. Dette er derimot spekulativt, og må testes ut empirisk før man kan si noe om en slik forståelse er av betydning for opprettholdelse og behandling av CFS/ME. En måte å gjøre dette på er ved å undersøke fornektelse i kombinasjon med målinger av fear avoidance i utvalg med CFS/ME-pasienter, og undersøke hvorvidt dette er av betydning for symptomopplevelse og behandlingseffekt. Andre studier har demonstrert hvordan målinger av fornektelse, gjennom ”The Illness Denial Questionnaire”, kan bidra til en økt forståelse av kognitive fortolkninger av symptomer i andre pasientgrupper (Rossi Ferrario et al., 2017).

ALT+F-modellen utvider Fear Avoidance Modellen ved å bidra med en teoretisk forklaring på hvordan frykt for fatiguesymptomer og unnvikelsesatferd kan utvikles i lys av assosiative læringsmekanismer. ALT+F-modellen presiserer at individuelle risikofaktorer, som kognitive bias i perseptuell resonnering, verstefallstenkning og overdreven generalisering, kan påvirke i hvilken grad assosiativ læring fører til utvikling av fatigue som en negativ ubetinget stimulus. Dette kan besvare en sentral kritikk av Fear Avoidance Modellen, ved å forklare hvordan predisponerende tendenser kan bidra til at noen havner i en negativ spiral av frykt og unnvikelse og andre ikke.

Det finnes per i dag ingen studier som har studert ALT+F-modellen i sin helhet for å undersøke behandling med KAT og GET for CFS/ME. Det finnes derimot støtte for at utvikling av fryktresponser og unnvikelse kan forklares gjennom assosiative læringsprinsipper (Lissek et al., 2005; Zaman et al., 2016), og at fatiguesymptomer kan fremprovoseres som en betinget respons (Caseras et al., 2008; Heins et al., 2013; Ishii et al., 2013). Assosiasjoner mellom stimuli og fatigueopplevelser kan føre til unnvikelsesatferd som virker opprettholdende på symptomene og forsterkes gjennom operante læringsmekanismer (Lenaert et al., 2018). Ut ifra dette kan det være de samme assosiative læringsprosessene som spiller en rolle for utvikling av frykt og unnvikelse i angstlidelser, som er sentrale i utvikling av kroniske utmattelse. Dette er derimot ikke godt dokumentert per i dag. ALT+F-modellen kan i likhet med Fear Avoidance Modellen, kritiseres for å komme til kort når det gjelder forståelsen av CFS/ME-pasienter som møter fatiguesymptomer med overaktivitet og ikke unnvikelsesatferd. Dette medfører at ALT+F-modellen kan bidra med en utvidelse av Fear Avoidance Modellen ved å gi en forklaring på hvordan frykt for fatigue og unnvikelsesatferd utvikles og opprettholdes hos visse pasienter med CFS/ME, men ikke hos alle. Dette indikerer et behov for forskning som undersøker mulige undergrupper av CFS/ME, og hvilken betydning dette kan ha for behandlingsprognose. Det er argumentert for at det kan være nyttig å kategorisere pasienter inn i subgrupper ut fra deres objektive aktivitetsnivåer og tilpasse behandling deretter (King et al., 2020). Tidligere forskning har derimot ikke funnet et klart skille i fysisk aktivitetsnivå mellom ”passive” og ”aktive” CFS/ME-pasienter (Vos-Vromans et al., 2013). En potensiell måte å undersøke dette på kan være å studere forskjeller i pasientenes kognitive fortolkninger av deres aktivitetsnivå i motsetning til det faktiske aktivitetsnivået, og hvorvidt dette er av betydning for behandlingseffekt. Samlet medfører dette at det er for tidlig å konkludere om ALT+ F-modellen kan føre til onde sirkler av fear avoidance hos pasienter med CFS/ME. Likevel er det mye som peker i en slik retning. Eksempelvis er det vist i den presenterte litteraturen at friske kontroller kan betinges til fatigueopplevelser og at fatiguesymptomer kan fremkalles bare ved hjelp av betinget stimulus hos CFS/ME-pasienter.

Rammeverket om prediktiv prosessering kan brukes for å forstå hvilke prosesser som bidrar til at noen pasienter opprettholder utmattelsessymptomer til tross for at symptomene ikke vurderes som truende. For eksempel kan tidligere erfaringer med liknende symptomer som har vist seg å ikke være alvorlige, forme en prediksjon om at møte med liknende symptomer

ikke er alvorlig. Dette kan føre til aktiv inferens hvor oppmerksomheten rettes mot informasjon som stemmer overens med prediksjonen om at symptomene ikke er alvorlige, og dermed bidra til overaktivitet og forverring av symptomer. Overaktivitet hos CFS/ME-pasienter kan imidlertid forstås på en annen måte ut fra prediktiv prosessering, hvor prediksjonene er knyttet til reaksjonene i etterkant av aktiviteten fremfor aktiviteten i seg selv. For eksempel ved at noen pasienter har svært presise prediksjoner om symptomøkning i etterkant av aktiviteter, til tross for at de ikke kjenner på en umiddelbar økning i symptomer under aktiviteten. Basert på dette kan prediktiv prosessering brukes for å forklare langvarig forverring av utmattelse i etterkant av mild anstrengelse, altså PEM-symptomer, ved at prediksjonene er tilknyttet reaksjonene i etterkant av anstrengelsen.

Prediktiv prosessering kan også bidra til å forklare utvikling av utmattelsessymptomer i lys av Fear Avoidance Modellen, ved å gi en forklaring på hvordan normale perseptuelle prosesser kan føre til forventninger om fatigue og unnvikelsesatferd som utvikler seg til å bli kroniske. For eksempel kan fatiguesymptomer som opprinnelig var forklart av objektiv sykdom vedvare i etterkant av sykdommen dersom det utvikles en svært presis forventning om å oppleve fatigue i møte med liknende stimuli. Sterkere bevisste eller ubevisste forventninger om å oppleve fatiguesymptomer bidrar til at perseptuelle prosesser er mer styrt av priors enn innkommende sensorisk informasjon hos pasientgrupper sammenliknet med friske kontroller. En slik forståelse kan styrkes i lys av studier som har vist at forventninger om utmattelse kan generere utmattelsessymptomer hos både CFS/ME-pasienter og friske kontroller, men at CFS/ME-pasienter rapporterer om høyere grad av fatigue (Caseras et al., 2008). Videre er det demonstrert at forventninger om fatigue kan påvirke atferd i fysisk krevende oppgaver uten at utførelsen har sammenheng med symptomalvorlighet, emosjonelt ubehag, makspuls eller hvilepuls (Silver et al., 2002). Dette er fortolket som at prediksjoner kan føre til unnvikelsesatferd. Å studere utvikling av fatiguesymptomer i lys av prediktiv prosessering er imidlertid en relativt ny tilnærming, som gjør at det finnes få studier som undersøker dette eksplisitt. Til tross for at det er for tidlig å konkludere om hvorvidt bevisste eller ubevisste forventninger om fatigue kan føre til fatigue og unnvikelsesatferd, er dette en plausibel forklaring som burde undersøkes videre i konteksten av CFS/ME.

I analysen blir det synlig at Fear Avoidance Modellen er forsket mer på i konteksten av CFS/ME, sammenliknet ALT+F-modellen og rammeverket om prediktiv prosessering. Dette kan handle om at disse rammeverkene utgjør relativt nye tilnærminger sammenliknet med

Fear Avoidance Modellen. Likevel er det viktig å ha i minne at mangel på evidens som støtter opp under ALT+F-modellen og prediktiv prosessering i forståelsen av CFS/ME ikke betyr at det ikke finnes, men understreker et behov for mer forskning som undersøker disse perspektivene i sin helhet relatert til utvikling og opprettholdelse av CFS/ME.

5.1 Kan en integrering av disse teoriene bidra til økt forståelse av behandlingseffekt ved KAT og GET for CFS/ME-pasienter?

Hvordan relaterer Fear Avoidance Modellen, ALT+F-modellen og rammeverket om prediktiv prosessering til hverandre? Er de gjensidig utelukkende eller kan de anses som komplementære? Jeg argumenterer for at Fear Avoidance Modellen, ALT+F-modellen og rammeverket om prediktiv prosessering er komplementære, slik at en kombinasjon av perspektivene kan bidra med ulike og overlappende perspektiver for å øke forståelsen av behandlingseffekt av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME-pasienter.

ALT+F-modellen utvider Fear Avoidance Modellen ved å vise hvordan modellen kan benyttes i konteksten av CFS/ME, samt ved å belyse hvordan assosiative læringsmekanismer kan forklare opprettholdelsen av en negativ spiral preget av frykt for symptomer, verstefallstenkning og unngåelsesatferd. Rammeverket om prediktiv prosessering bidrar med en nevrovitenskapelig forklaring på hvordan forventninger om fatigue kan fremprovosere utmattelsessymptomer og unnvikelsesatferd. Prediksjoner utvikler seg som et resultat av tidligere erfaringer i liknende situasjoner, og er dermed et resultat av individets læringshistorie (Van Den Bergh et al., 2017). Ved å oppleve gjentatte negative fatigue-opplevelser kan priors utvikle seg til å bli svært presise, og dermed i større grad styre perseptuelle prosesser i møte med avvikende sensorisk stimuli. Det som læres gjennom klassisk betingning kan beskrives som en prediksjon (de la Fuente-Fernández & Stoessl, 2002), ved at et møte med bestemte stimuli trigger en forventning om hvilke konsekvenser stimuliene vil medføre. Dette illustrerer hvordan konsepter fra ALT+F-modellen og prediktiv prosessering kan anses som overlappende.

Likevel er assosiativ læring og prediktiv prosessering to ulike tilnærminger for å belyse hvordan negative forventninger kan bidra til utviklingen av kronisk fatigue. Tilnærmingene kan integreres for å øke forståelsen av hvilke faktorer og mekanismer som fører til utvikling av og opprettholdelse av kroniske utmattelsessymptomer. ALT+F-modellen kan forklare

hvilke kognitive læringsprosesser som bidrar til å skape forventninger om fatigue, mens prediktiv prosessering forklarer utvikling av forventninger på nevrovitenskapelig nivå.

Utover dette kan forskningsfunn som viser at høyere grad av fear avoidance er forbundet med dårligere behandlingsresultater etter KAT og GET for CFS/ME (Chalder et al., 2003; Sarter et al., 2021) forstås både i lys av assosiativ læring og prediktiv prosessering. Høyere grad av fear avoidance kan reflektere svært presise forventninger om å oppleve fatigue. Svært presise priors kan i sin tur utvikles som et resultat av gjentatte paringer mellom to stimuli, og dermed reflektere en sterkt betinget respons. Dette kan potensielt øke forståelsen av behandlingseffekt ved kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME-pasienter ettersom det kan bidra med en forklaring på hvilke mekanismer som bidrar til utvikling av fear avoidance. Videre kan perspektivene bidra med en forklaring på hvorfor dette kan være vanskelig å endre i behandling, da sterkt betingede responser er motstandsdyktige mot ekstinksjon (Lenaert et al., 2018).

En integrering av de ulike perspektivene kan ha kliniske implikasjoner. Unnvikelse av betinget stimuli assosiert med fatigue kan være drevet av en forventning om en truende konsekvens. Behandling rettet mot å endre antakelser om trusler kombinert med eksponeringsterapi vil kunne være mer effektiv i å redusere den betingede unnvikelsen (Wong et al., 2022). Behandling burde i henhold til dette rettes mot å rekonstruere forventninger om å oppleve fatigue, samtidig som eksponeringsteknikker benyttes for ekstinksjon av betingede forventninger om fatigue. Prediksjoner er hierarkisk ordnet, hvor lavereordens prediksjoner i stor grad anses som ubevisste og høyereordens anses som bevisste forventninger (Kube et al., 2020). Å oppdatere prediksjoner, gjennom kognitiv restrukturering, kan redusere individets forventning om konsekvenser. Dette kan føre til ekstinksjon, vist som lavere rapportering om fatiguesymptomer og redusert unnvikelsesatferd. Eksplisitte rapporteringer om mindre fatiguesymptomer fører ikke nødvendigvis med seg endringer i implisitte forventninger om symptomer (Smith et al., 2021). Utvikling av behandlingsprotokoller som tar høyde for et skille mellom implisitte og eksplisitte forventninger kan potensielt bidra til å øke respons til kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME. Interoseptiv eksponering, som er rettet mot å redusere frykt for fysiske symptomer og opplevelser (Lee et al., 2006), kan brukes for å oppnå ekstinksjon også på lavereordens forventninger som er mindre tilgjengelig for bevisstheten. Ved å eksponere pasienter for øvelser som fremprovoserer somatiske symptomer som likner de symptomene pasientene frykter, kan pasientene utfordre

verstefallstenking knyttet til symptomene. Dette kan medføre at senere somatiske opplevelser ikke lenger fremprovoserer frykt og unnvikelsesatferd (Paulus et al., 2019). Bruk av mindfulness i interoseptiv eksponering kan videre minimere somatiske prediksjonsfeil, ved å bidra med å flytte fokuset vekk fra den predikerte kroppslige tilstanden og over på den observerte kroppslige tilstanden (Paulus et al., 2019).

Ut ifra dette kan elementer fra ALT+F-modellen, som innlemmer Fear Avoidance Modellen, og prediktiv prosessering kombineres i behandling av fatigue. For eksempel kan bruk av mindfulness-øvelser kombinert med eksponering for situasjoner som fremprovoserer fatigue, bidra til å utfordre verstefallstenking knyttet til sensoriske opplevelser av fatigue samtidig som pasienter guides til å flytte fokuset vekk fra de sensoriske opplevelsene av fatigue. Dette kan potensielt bidra til at senere sensoriske opplevelser av fatigue ikke lenger fremprovoserer frykt, verstefallstenking og unnvikelsesatferd. En slik tilnærming er demonstrert i studien som brukte visualiseringsteknikker for å redusere fatiguesymptomer etter senfølger av COVID-19, hvor det ble argumentert for at visualiseringsteknikken viste deltakere hvordan forventninger kan trigge symptomer samtidig som dette bidro til ekstinksjon av koblingen mellom utmattelsessymptomer og fysisk aktivitet (Donnino et al., 2022). Dette kan beskrives som en form for interoseptiv eksponering, hvor deltakere ble eksponert for kroppslige opplevelser av fatigue samtidig som de ble gitt et rasjonale for hvordan forventninger kan trigge symptomene. Å oppdatere prediksjoner, gjennom visualiseringsteknikker eller kognitiv restrukturering, kan redusere individets forventning om konsekvenser i form av utmattelse. Dette kan føre til ekstinksjon av betingede responser, reflektert som en reduksjon i unnvikelsesatferd.

5.2 Analysens begrensninger

Denne oppgaven er en teoretisk analyse av behandlingsresultater etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME for å undersøke hva som kan bidra til å forklare effekt eller mangel på effekt. Analysen har tatt utgangspunkt i Fear Avoidance Modellen, ALT+F-modellen og rammeverket om prediktiv prosessering for å undersøke problemstillingen. For å analysere Fear Avoidance Modellen er det gjennomført et litteratursøk på randomiserte kontrollerte studier som har undersøkt fear avoidance som prediktor for behandlingsutfall etter kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for CFS/ME. En forståelse av CFS/ME i lys av assosiativ læring og prediktiv prosessering er relativt nye tilnærminger, noe som medfører at det ikke finnes mye empirisk støtte som kan bekrefte eller avkrefte disse teoriene.

En svakhet ved å gjøre en teoretisk analyse er at metoden er sårbar for subjektivitet, både når det gjelder valg av teorier samt mine fortolkninger av disse teoriene og deres konsepter. Videre vil en analyse av perspektiver som foreløpig ikke har mye empirisk støtte kunne være ytterligere utsatt for subjektivitet og egne fortolkninger. I tillegg bemerkes det at det systematiske litteratursøket muligens ikke er uttømmende, slik at det kan finnes andre relevante publikasjoner som ikke er referert i analysen. På en annen side kan en teoretisk analyse bidra med å utforske konsepter og generere hypoteser om nye teoretiske rammer. For eksempel gjør en slik tilnærming det mulig å undersøke og analysere hvordan ulike teorier kan kombineres for å få en utvidet forståelse av menneskelige fenomener. En teoretisk analyse gjør det også mulig å diskutere potensielle utvidelser av eksisterende modeller, uten at dette er studert eksplisitt fra tidligere.

Hovedvekten av den presenterte litteraturen i denne oppgaven er basert på korrelasjonsstudier, noe som gjør at man ikke kan trekke konklusjoner knyttet til hvilken retning effektene går. En reduksjon i fear avoidance kan føre til en reduksjon i fatiguesymptomer, men det kan også være at en reduksjon i fatiguesymptomer fører til en reduksjon i fear avoidance, samt at effekten kan tilskrives andre mekanismer som ikke er studert. Utover dette utgjør CFS/ME-pasienter en svært heterogen gruppe, noe som kan antas å reflektere at det finnes ulike opprettholdende mekanismer og dermed ulike behov for behandling. Denne heterogeniteten kan i tillegg spille en rolle for forskning på behandlingseffekter. Deltakere som rekrutteres til studier som undersøker psykologiske behandlinger av CFS/ME kan utgjøre en del av pasientgruppen som er åpne for den type behandling, som i sin tur kan føre til at forskningsfunnene og analysen ikke nødvendigvis er generaliserbar til alle CFS/ME-pasienter. Videre er mye av litteraturen preget av en kjønnsmessig ubalanse, hvor studiene ofte har flere kvinnelige deltakere enn mannlige. Ettersom flere kvinner enn menn er diagnostisert med CFS/ME (Faro et al., 2016), er imidlertid ikke den kjønnsmessige skjevheten overraskende. Likevel er det viktig å være klar over. Overnevnte er alle metodologiske aspekter som kan ha påvirket resultatene i den presenterte litteraturen, og dermed ha påvirket den teoretiske analysen av dem i denne oppgaven. Dette impliserer en forsiktighet ved å fortolke og generalisere funnene fra denne teoretiske analysen, da de ikke nødvendigvis er generaliserbare til alle CFS/ME-pasienter.

6. Konklusjon

Fear Avoidance Modellen kan bidra til å forklare effekt av kognitiv atferdsterapi og gradert

treningsterapi for noen pasienter med CFS/ME. Hovedbidraget fra modellen ser ut til å være at fortolkninger av symptomer som truende kan føre til en ond sirkel hvor frykt for symptomer og unnvikelsesatferd virker opprettholdende på symptomene. En endring av denne frykten og unnvikelsen gjennom kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi kan bidra til å redusere opplevelsen av fatiguesymptomer hos visse pasienter med CFS/ME. Dette er vist empirisk ved at endringer i frykt for symptomer, verstefallstenking og unnvikelsesatferd medierer effekten av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. Sentrale elementer i modellen har altså vist støtte for delvis, men ikke full mediering. Andre variabler har også vist seg å mediere behandlingseffekt av KAT og GET for CFS/ME. Dette indikerer blant annet at kognitive fortolkninger av symptomer kan forekomme på andre måter enn det som er beskrevet eksplisitt i modellen. Videre finnes det noe evidens for at høyere nivåer av fear avoidance er assosiert med lavere behandlingsrespons. Dette støtter opp under modellen som en teoretisk forklaringsmodell på opprettholdelse av CFS/ME, og kan indikere at mangel på behandlingseffekt reflekterer et behov for mer direkte utfordring av symptomfortolkninger i behandling hos noen pasienter. Andre pasienter responderer derimot ikke på behandling med KAT eller GET. En potensiell forklaring på at noen ikke responderer på KAT og GET kan være at modellen er bedre egnet til å forklare underliggende mekanismer for behandling i en relativt ”passiv” versus ”aktiv”-undergruppe av CFS/ME. Dette kan antyde et behov for å revidere Fear Avoidance Modellen, og viser at modellen per i dag ikke kan gi en komplett forklaring på underliggende mekanismer involvert i behandlingen av CFS/ME.

Ulike tilnærminger for å forstå utvikling, opprettholdelse og behandling av CFS/ME har blitt presentert i denne oppgaven. Elementer fra hver av disse finner noe støtte i forskningslitteraturen, men ingen av dem kan alene forklare hele bildet. Det finnes evidens for at assosiativ læring alene kan forårsake utmattelsessymptomer, ettersom paring med både interoseptive og eksteroseptive stimuli i seg selv er nok til å fremprovosere fatigueopplevelser. Utover dette kan ALT+F-modellen bidra til å forklare behandlingsresultater etter KAT og GET for CFS/ME-pasienter. Læringsteori kan brukes til å forklare hvorfor sterkt betingede fear avoidance fortolkninger er vanskeligere å endre i behandling og hvordan unngåelsesatferd kan opprettholdes gjennom negativ forsterkning.

Rammeverket om prediktiv prosessering kan bidra med en utdypet forklaring på hvordan utmattelse som opprinnelig var forklart av objektiv sykdom, kan frakobles dette og vedvare. I tillegg kan rammeverket bidra med en forklaring på hvordan og hvorfor sentrale elementer i

Fear Avoidance Modellen, som verstefallstenkning, forekommer på nevrovitenskapelig nivå. I forskningslitteraturen fremkommer det støtte for at forventninger kan trigge utmattelsessymptomer og unnvikelsesatferd, samt hvordan dette kan brukes i behandling av utmattelsessymptomer. Verken ALT+F-modellen eller rammeverket om prediktiv prosessering er testet empirisk i konteksten av behandling av CFS/ME med kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi. Dette medfører at det er for tidlig å konkludere om assosiativ læring kan føre til onde sirkler av frykt og unnvikelsesatferd eller om forventninger om fatigue kan føre til kronisk fatigue og unnvikelsesatferd hos pasienter med CFS/ME.

Jeg argumenterer for at Fear Avoidance Modellen, ALT+F-modellen og rammeverket om prediktiv prosessering er komplementære, og at de kan integreres for en mer helhetlig forståelse av hva som bidrar til effekt og mangel på effekt ved behandling med kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi hos pasienter med CFS/ME. Alle tilnærmingene kan brukes for å forstå hvordan frykt for og unnvikelse av fatigue og stimuli assosiert med fatigue kan påvirke opplevelsen av utmattelsessymptomer. En integrering av tilnærmingene kan bidra med en utdypet forståelse av behandlingsresultater etter CFS/ME ved å utvide Fear Avoidance Modellen med en teoretisk forklaring på hvordan frykt for og unnvikelse av fatigue utvikles og vedvarer gjennom assosiativ læring og prediktiv prosessering. Utover dette kan en integrering av de ulike perspektivene ha kliniske implikasjoner. Utvikling av behandlingsopplegg med kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi rettet mot å redusere fear avoidance kan ta prinsipper fra assosiativ læring og prediktiv prosessering med i betraktning. Behandling rettet mot å rekonstruere bevisste eller ubevisste forventninger om fatigue i kombinasjon med eksponeringsteknikker for ekstinksjon av betingede forventninger om fatigue gjenstår å testes ut empirisk. En slik tilnærming kan potensielt bidra til å redusere fear avoidance på en mer effektiv måte og dermed øke effekten av kognitiv atferdsterapi og gradert treningsterapi for pasienter med CFS/ME.

7. Referanser

- Afari, N., Schmalting, K. B., Herrell, R., Hartman, S., Goldberg, J., & Buchwald, D. S. (2000). Coping strategies in twins with chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(6), 547–554. <https://doi.org/10.1016/S0022-3999%2800%2900093-3>
- Ali, S., Adamczyk, L., Burgess, M., & Chalder, T. (2019). Psychological and demographic factors associated with fatigue and social adjustment in young people with severe chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A preliminary mixed-methods study. *Journal of behavioral medicine*, 42(5), 898–910. <https://doi.org/10.1007/s10865-019-00010-x>
- Ali, S., Matcham, F., Irving, K., & Chalder, T. (2017). Fatigue and psychosocial variables in autoimmune rheumatic disease and chronic fatigue syndrome: A cross-sectional comparison. *Journal of Psychosomatic Research*, 92(62), 2569-2581. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.002>
- Bazelmans, E., Prins, J., & Bleijenberg, G. (2006). Cognitive Behavior Therapy for Relatively Active and for Passive Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Cognitive and Behavioral Practice*, 13(2), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2006.02.001>
- Berge, T., & Dehli, L. (2009). Kognitiv terapi ved kronisk utmattelsessyndrom/ME. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 46(9), 828–836.
- Bjorkum, T., Wang, C. E. A., & Waterloo, K. (2009). Pasienterfaringer med ulike tiltak ved kronisk utmattelsessyndrom. *Tidsskrift for den Norske laegeforening: tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*, 129(12), 1214–1216. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.35791>
- Blakely, A. A., Howard, R. C., Sosich, R. M., Murdoch, J. C., Menkes, D. B., & Spears, G. F. S. (1991). Psychiatric symptoms, personality and ways of coping in chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine*, 21(2), 347–362. <https://doi.org/10.1017/S0033291700020456>
- Boselie, J. J. L. M., & Vlaeyen, J. W. S. (2017). Broadening the fear-avoidance model of chronic pain? *Scandinavian Journal of Pain*, 17(1), 176–177. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.09.014>
- Breukers, E. M. C., Raijmakers, R. P. H., Nieuwkerk, P. T., Bleijenberg, G., van der Meer, J. W. M., Bleeker-Rovers, C. P., Keijmel, S. P., & Knoop, H. (2019). Mediation analysis shows that a decline in self-efficacy mediates the increase in fatigue severity following an initial positive response to cognitive behavioural therapy in Q fever fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 127(18), 311-324. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109841>
- 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. <https://doi.org/10.1002/jclp.21880>
- Browne T. & Chalder T. (2009). Chronic fatigue syndrome. *Psychiatry*, 8(5), 153–157. <https://doi.org/10.1016/j.mppsy.2009.03.003>
- Bubic, A., Yves com Cramon, D., & Schubotz, R. (2010). Prediction, cognition and the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00025>
- Caseras, X., Mataix-Cols, D., Rimes, K. A., Giampietro, V., Brammer, M., Zelaya, F., Chalder, T., & Godfrey, E. (2008). The neural correlates of fatigue: An exploratory imaginal fatigue provocation study in chronic fatigue syndrome. *Psychological medicine*, 38(7), 941–951. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003450>
- Chalder, T., Godfrey, E., Ridsdale, L., King, M., & Wessely, S. (2003). Predictors of outcome in a fatigued population in primary care following a randomized controlled trial. *Psychological medicine*, 33(2), 283–287. <https://doi.org/10.1017/s0033291702007006>
- Chalder, T., Goldsmith, K. A., White, P. D., Sharpe, M., & Pickles, A. R. (2015). Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: A secondary mediation analysis of the PACE trial. *The lancet. Psychiatry*, 2(2), 141–152. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00069-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00069-8)
- Christensen, S. S., Frosthalm, L., Ornbol, E., & Schroder, A. (2015). Changes in illness perceptions mediated the effect of cognitive behavioural therapy in severe functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(4), 363–370. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.12.005>
- Clark L.V. & White P.D. (2005). The role of deconditioning and therapeutic exercise in chronic fatigue syndrome (CFS). *Journal of Mental Health*, 14(3), 237–252. <https://doi.org/10.1080/09638230500136308>
- Crombez, G., Eccleston, C., Van Damme, S., Vlaeyen, J. W. S., & Karoly, P. (2012). Fear-Avoidance Model of Chronic Pain: The Next Generation. *The Clinical Journal of Pain*, 28(6), 475–483. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182385392>
- de Gier, M., Picariello, F., Slot, M., Janse, A., Keijmel, S., Menting, J., Worm-Smeitink, M., Beckerman, H., de Groot, V., Moss-Morris, R., & Knoop, H. (2023). The relation between cognitive-behavioural responses to symptoms in patients with long term medical conditions and the outcome of cognitive behavioural therapy for fatigue-A secondary analysis of four RCTs. *Behaviour Research and Therapy*, 161. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104243>
- De Peuterl, S., Van Diestl, I., Vansteenwegenl, D., Van Den Berghl, O., & Vlaeyenl, J. W. S. (2011). Understanding fear of pain in chronic pain: Interoceptive fear conditioning as a novel approach. *European Journal of Pain*, 15(9), 889–894.

<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.03.002>

- Deale, A., Chalder, T., & Wessely, S. (1998). Illness beliefs and treatment outcome in chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 45(1), 77–83. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(98\)00021-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(98)00021-x)
- Donnino, M., Howard, P., Mehta, S., Silverman, J., Cabrera, M. J., Yamin, J. B., Balaji, L., Berg, K. M., Heydrick, S., Edwards, R., & Grossestreuer, A. V. (2023). Psychophysiologic Symptom Relief Therapy (PSRT) for Post-acute Sequelae of COVID-19. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 7(4), 337–348. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2023.05.002>
- Dyer, C., & Joseph, S. (2006). What is an RCT? *Counselling and Psychotherapy Research*, 6(4), 264–265. <https://doi.org/10.1080/14733140600986276>
- Faro, M., Sàez-Francás, N., Castro-Marrero, J., Aliste, L., Fernández de Sevilla, T., & Alegre, J. (2016). Gender differences in chronic fatigue syndrome. *Reumatologia clinica*, 12(2), 72–77. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.05.007>
- Fernie, B. A., Murphy, G., Wells, A., Nikcevic, A. V., & Spada, M. M. (2016). Treatment Outcome and Metacognitive Change in CBT and GET for Chronic Fatigue Syndrome. *Behavioural and cognitive psychotherapy*, 44(4), 397–409. <https://doi.org/10.1017/S135246581500017X>
- Flo E. & Chalder T. (2014). Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice. *Behaviour Research and Therapy*, 63, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2014.08.013>
- Fluge, Ø., Rekeland, I. G., Lien, K., Thürmer, H., Borchgrevink, P. C., Schäfer, C., Sørland, K., Aßmus, J., Ktoridou-Valen, I., Herder, I., Gotaas, M. E., Kvammen, Ø., Baranowska, K. A., Bohnen, L. M. L. J., Martinsen, S. S., Lonar, A. E., Solvang, A.-E. H., Gya, A. E. S., Bruland, O., ... Mella, O. (2019). B-Lymphocyte Depletion in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Annals of Internal Medicine*, 170(9), 585-593. <https://doi.org/10.7326/M18-1451>
- Fulcher, K. Y., & White, P. D. (2000). Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 69(3), 302–307. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.302>
- Gallagher, A. M., Coldrick, A. R., Hedge, B., Weir, W. R. C., & White, P. D. (2005). Is the chronic fatigue syndrome an exercise phobia? A case control study. *Journal of Psychosomatic Research*, 58(4), 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2005.02.002>
- Geraghty K. (2020). The negative impact of the psychiatric model of chronic fatigue syndrome on

- doctors' understanding and management of the illness. *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior*, 8(3), 167–180. <https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1834295>
- Geraghty, K., Hann, M., & Kurtev, S. (2019). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *Journal of Health Psychology*, 24(10), 1318–1333. <https://doi.org/10.1177/1359105317726152>
- Geraghty, K. J., & Blease, C. (2019). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and the biopsychosocial model: A review of patient harm and distress in the medical encounter. *Disability and rehabilitation*, 41(25), 3092–3102. <https://doi.org/10.1080/09638288.2018.1481149>
- Gordon, J. L., Ditto, B., Lavoie, K. L., Pelletier, R., Campbell, T. S., Arsenault, A., & Bacon, S. L. (2011). The effect of major depression on postexercise cardiovascular recovery: Depression and cardiovascular recovery. *Psychophysiology*, 48(11), 1605–1610. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01232.x>
- Gotaas, M. E., Stiles, T. C., Bjorngaard, 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(13), 205-210 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.580924>
- Gotaas M.E., Landmark T., Helvik A.S., & Fors E.A. (2023). Characteristics associated with physical functioning and fatigue in patients with chronic fatigue syndrome (CFS): Secondary analyses of a randomized controlled trial. *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior*. 11(2-4), 66-82. <https://doi.org/10.1080/21641846.2023.2175521>
- Greenhouse-Tucknott, A., Butterworth, J. B., Wrightson, J. G., Smeeton, N. J., Critchley, H. D., Dekerle, J., & Harrison, N. A. (2022). Toward the unity of pathological and exertional fatigue: A predictive processing model. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 22(2), 215–228. <https://doi.org/10.3758/s13415-021-00958-x>
- Heins, M., Knoop, H., Nijs, J., Feskens, R., Meeus, M., Moorkens, G., & Bleijenbergh, G. (2013). Influence of symptom expectancies on stair-climbing performance in chronic fatigue syndrome: Effect of study context. *International Journal of Behavioral Medicine*, 20(2), 213–218. <https://doi.org/10.1007/s12529-012-9253-2>
- Henningsen, P., Gündel, H., Kop, W. J., Löwe, B., Martin, A., Rief, W., Rosmalen, J. G. M., Schröder, A., Van Der Feltz-Cornelis, C., & Van Den Bergh, O. (2018). Persistent Physical

- Symptoms as Perceptual Dysregulation: A Neuropsychobehavioral Model and Its Clinical Implications. *Psychosomatic Medicine*, 80(5), 422–431.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000588>
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36(5), 427–440. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>
- Holmes, E. A., Craske, M. G., & Graybiel, A. M. (2014). Psychological treatments: A call for mental-health science. *Nature*, 511, 287–289. <https://doi.org/10.1038/511287a>
- Hou R., Moss-Morris R., Bradley B., Peveler R., & Mogg K. (2008). Attentional bias towards health-threat information in chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 65(1), 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.03.008>
- Hughes, A. M., Chalder, T., Hirsch, C. R., & Moss-Morris, R. (2017). An attention and interpretation bias for illness-specific information in chronic fatigue syndrome. *Psychological medicine*, 47(5), 853–865. <https://doi.org/10.1017/S0033291716002890>
- Ishii, A., Tanaka, M., Iwamae, M., Kim, C., Yamano, E., & Watanabe, Y. (2013). Fatigue sensation induced by the sounds associated with mental fatigue and its related neural activities: Revealed by magnetoencephalography. *Behavioral and Brain Functions*, 9(1), 24.
<https://doi.org/10.1186/1744-9081-9-24>
- Iwata, B., A. (1987). Negative reinforcement in applied behavior analysis: An emerging technology. *Journal of applied behavior analysis*, 20(4), 361–378. <https://doi.org/10.1901/jaba.1987.20-361>
- Janse, A., Nikolaus, S., Wiborg, J. F., Heins, M., van der Meer, J. W. M., Bleijenberg, G., Tummers, M., Twisk, J., & Knoop, H. (2017). Long-term follow-up after cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 158(12), 2038-2042.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.03.016>
- Janssens, T., Meulders, A., Cuyvers, B., Colloca, L., & Vlaeyen, J. W. S. (2019). Placebo and nocebo effects and operant pain-related avoidance learning. *PAIN Reports*, 4(3).
<https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000748>
- King, E., Beynon, M., Chalder, T., Sharpe, M., & White, P. D. (2020). Patterns of daytime physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 135.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110154>
- Knoop H., Bleijenberg G., Feskens R., & Heins M. (2012). Mediators of change in cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(6), 489. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.03.004>

- Knoop, H., Bleijenberg, G., Gielissen, M. F. M., van der Meer, J. W. M., & White, P. D. (2007). Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome?. *Psychotherapy and psychosomatics*, *76*(3), 171–176. <https://doi.org/10.1159/000099844>
- Komaroff, A. L., Fagioli, L. R., Doolittle, T. H., Gandek, B., Gleit, M. A., Guerriero, R. T., Kornish, R. J., Ware, N. C., Ware, J. E., & Bates, D. W. (1996). Health status in patients with chronic fatigue syndrome and in general population and disease comparison groups. *The American Journal of Medicine*, *101*(3), 281–290. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(96\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(96)00174-X)
- Kube, T., Rozenkrantz, L., Rief, W., & Barsky, A. (2020). Understanding persistent physical symptoms: Conceptual integration of psychological expectation models and predictive processing accounts. *Clinical Psychology Review*, *76*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101829>
- Larun L, Brurberg KG, Fønhus MS, Kirkehei I. (2011). *Behandling av kronisk utmattelsessyndrom CFS/ME*. Folkehelseinstituttet. <https://www.fhi.no/publ/2011/behandling-av-kronisk-utmattelsessyndrom-cfsme/>
- Larun L., Brurberg K.G., Odgaard-Jensen J., & Price J.R. (2019). Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*(4) <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003200.pub8>
- Lee, K., Noda, Y., Nakano, Y., Ogawa, S., Kinoshita, Y., Funayama, T., & Furukawa, T. A. (2006). Interoceptive hypersensitivity and interoceptive exposure in patients with panic disorder: Specificity and effectiveness. *BMC Psychiatry*, *6*(1), 32. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-6-32>
- Lenaert, B., Boddez, Y., Vlaeyen, J. W. S., & van Heugten, C. M. (2018). Learning to feel tired: A learning trajectory towards chronic fatigue. *Behaviour research and therapy*, *100*, 54–66. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.11.004>
- Lethem, J., Slade, P. D., Troup, J. D. G., & Bentley, G. (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception—I. *Behaviour Research and Therapy*, *21*(4), 401–408. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(83\)90009-8](https://doi.org/10.1016/0005-7967(83)90009-8)
- Lewis, S., Cooper, C. L., & Bennett, D. (1994). Psychosocial factors and chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine*, *24*(3), 661–671. <https://doi.org/10.1017/S0033291700027811>
- Lim, E.-J., Ahn, Y.-C., Jang, E.-S., Lee, S.-W., Lee, S.-H., & Son, C.-G. (2020). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>
- Lissek, S., Powers, A. S., McClure, E. B., Phelps, E. A., Woldehawariat, G., Grillon, C., & Pine, D.

- S. (2005). Classical fear conditioning in the anxiety disorders: A meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 43(11), 1391–1424. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.10.007>
- Moss-Morris, R., Sharon, C., Tobin, R., & Baldi, J. C. (2005). A Randomized Controlled Graded Exercise Trial for Chronic Fatigue Syndrome: Outcomes and Mechanisms of Change. *Special Issue: Psychological Interventions in Chronic Illness.*, 10(2), 245–259. <https://doi.org/10.1177/1359105305049774>
- Nijs, J., De Meirleir, K., & Duquet, W. (2004). Kinesiophobia in chronic fatigue syndrome: Assessment and associations with disability. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 85(10), 1586–1592. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2003.12.033>
- Nijs, J., Meeus, M., Heins, M., Knoop, H., Moorkens, G., & Bleijenberg, G. (2012). Kinesiophobia, catastrophizing and anticipated symptoms before stair climbing in chronic fatigue syndrome: An experimental study. *Disability and Rehabilitation: An International, Multidisciplinary Journal*, 34(15), 1299–1305. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.641661>
- Nijs, J., Roussel, N., Van Oosterwijck, J., De Kooning, M., Ickmans, K., Struyf, F., Meeus, M., & Lundberg, M. (2013). Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia: State of the art and implications for clinical practice. *Clinical rheumatology*, 32(8), 1121–1129. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2277-4>
- Noor N., Urits I., Degueure A., Rando L., Kata V., Cornett E.M., Kaye A.D., Imani F., Narimani-Zamanabadi M., Varrassi G., & Viswanath O. (2021). A comprehensive update of the current understanding of chronic fatigue syndrome. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 11(3). <https://doi.org/10.5812/AAPM.113629>
- Paulus, M. P., Feinstein, J. S., & Khalsa, S. S. (2019). An Active Inference Approach to Interoceptive Psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 15(1), 97–122. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095617>
- Perry S.E. (2020). Chronic fatigue syndrome. *Medicine (United Kingdom)*, 48(12), 765–768. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.09.007>
- Petrie, K., Moss-Morris, R., & Weinman, J. (1995). The impact of catastrophic beliefs on functioning in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(1), 31–37. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00071-C](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00071-C)
- Pezzulo, G., Maisto, D., Barca, L., & Van Den Bergh, O. (2019). Symptom Perception From a Predictive Processing Perspective. *Clinical Psychology in Europe*, 1(4). <https://doi.org/10.32872/cpe.v1i4.35952>
- Picariello, F., Chilcot, J., Chalder, T., Herdman, D., & Moss-Morris, R. (2023). The Cognitive and

- Behavioural Responses to Symptoms Questionnaire (CBRQ): Development, reliability and validity across several long-term conditions. *British journal of health psychology*, 28(2), 619–638. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12644>
- Pittig, A., Treanor, M., LeBeau, R. T., & Craske, M. G. (2018). The role of associative fear and avoidance learning in anxiety disorders: Gaps and directions for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 117–140. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.03.015>
- Prins, J. B., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L. D., de Boo, T. M., Severens, J. L., van der Wilt, G. J., Spinhoven, P., & van der Meer, J. W. (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 357(9259), 841–847. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04198-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04198-2)
- Rogers, A. H., & Farris, S. G. (2022). A meta-analysis of the associations of elements of the fear-avoidance model of chronic pain with negative affect, depression, anxiety, pain-related disability and pain intensity. *European Journal of Pain*, 26(8), 1611–1635. <https://doi.org/10.1002/ejp.1994>
- Rossi Ferrario, S., Giorgi, I., Baiardi, P., Giuntoli, L., Balestroni, G., Cerutti, P., Manera, M., Gabanelli, P., Solara, V., Fornara, R., Luisetti, M., Omarini, P., Omarini, G., & Vidotto, G. (2017). Illness denial questionnaire for patients and caregivers. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, Volume 13*, 909–916. <https://doi.org/10.2147/NDT.S128622>
- Rowe, K. S. (2019). Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 21. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00021>
- Sarter, L., Heider, J., Kirchner, L., Schenkel, S., Witthoft, M., Rief, W., & Kleinstauber, M. (2021). Cognitive and emotional variables predicting treatment outcome of cognitive behavior therapies for patients with medically unexplained symptoms: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 146. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110486>
- Silver, A., Haeney, M., Vijayadurai, P., Wilks, D., Patrick, M., & Main, C. J. (2002). The role of fear of physical movement and activity in chronic fatigue syndrome. *Special Issue on Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia.*, 52(6), 485–493. <https://doi.org/10.1016/S0022-3999%2801%2900298-7>
- Smakowski, A., Adamson, J., Turner, T., & Chalder, T. (2022). Graded exercise therapy for patients with chronic fatigue syndrome in secondary care—A benchmarking study. *Disability and rehabilitation*, 44(20), 5878–5886. <https://doi.org/10.1080/09638288.2021.1949049>
- Smith, R., Moutoussis, M., & Bilek, E. (2021). Simulating the computational mechanisms of cognitive and behavioral psychotherapeutic interventions: Insights from active inference.

- Scientific Reports*, 11(1), 10128. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-89047-0>
- Ströhle, A., Gensichen, J., & Domschke, K. (2018). The Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 155(37), 611–620.
<https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0611>
- Stubhaug, B., Lier, H. O., Aßmus, J., Rongve, A., & Kvale, G. (2018). A 4-Day Mindfulness-Based Cognitive Behavioral Intervention Program for CFS/ME. An Open Study, With 1-Year Follow-Up. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 720. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00720>
- Turner, J. A., Holtzman, S., & Mancl, L. (2007). Mediators, moderators, and predictors of therapeutic change in cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain*, 127(3), 276–286.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.005>
- Twisk, F. N. M., & Maes, M. (2009). A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro endocrinology letters*, 30(3), 284–299.
- Ursin, H., & Eriksen, H. R. (2004). The cognitive activation theory of stress.
Psychoneuroendocrinology, 29(5), 567–592. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(03\)00091-X](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(03)00091-X)
- Van Den Bergh, O., Witthöft, M., Petersen, S., & Brown, R. J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 185–203.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.015>
- Van Den Houte, M., Bogaerts, K., Van Diest, I., De Bie, J., Persoons, P., Van Oudenhove, L., & Van Den Bergh, O. (2018). Perception of induced dyspnea in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 106, 49–55.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.01.007>
- VanNess, J. M., Stevens, S. R., Bateman, L., Stiles, T. L., & Snell, C. R. (2010). Postexertional Malaise in Women with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Women's Health*, 19(2), 239–244. <https://doi.org/10.1089/jwh.2009.1507>
- Vink, M., & Vink-Niese, A. (2023). The Draft Report by the Institute for Quality and Efficiency in Healthcare Does Not Provide Any Evidence That Graded Exercise Therapy and Cognitive Behavioral Therapy Are Safe and Effective Treatments for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Diseases*, 11(1).
<https://doi.org/10.3390/diseases11010011>
- Vlaeyen, J. W. S., Crombez, G., & Linton, S. J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *PAIN*, 157(8), 1588-1589. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000574>
- Vlaeyen, J. W. S., & Linton, S. J. (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic

- musculoskeletal pain: A state of the art. *Pain*, 85(3), 317–332. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00242-0](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00242-0)
- Vos-Vromans, D. C. W. M., Huijnen, I. P. J., Koke, A. J. A., Seelen, H. A. M., Knottnerus, J. A., & Smeets, R. J. E. M. (2013). Differences in physical functioning between relatively active and passive patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(3), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.05.001>
- Wallman, K. E., Morton, A. R., Goodman, C., Grove, R., & Guilfoyle, A. M. (2004). Randomised controlled trial of graded exercise in chronic fatigue syndrome. *The Medical journal of Australia*, 180(9), 444–448. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb06019.x>
- Wearden, A. J., & Emsley, R. (2013). Mediators of the effects on fatigue of pragmatic rehabilitation for chronic fatigue syndrome. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 81(5), 831–838. <https://doi.org/10.1037/a0033561>
- White, P. D., & Etherington, J. (2021). Adverse outcomes in trials of graded exercise therapy for adult patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 147. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110533>
- White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J. C., Baber, H. L., Burgess, M., Clark, L. V., Cox, D. L., Bavinton, J., Angus, B. J., Murphy, G., Murphy, M., O’Dowd, H., Wilks, D., McCrone, P., Chalder, T., & 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. <https://doi.org/10.1016/S0140-6736%2811%2960096-2>
- Whiteside, A., Hansen, S., & Chaudhuri, A. (2004). Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain*, 109(3), 497–499. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.02.029>
- Wiborg, J. F., Knoop, H., Frank, L. E., & Bleijenberg, G. (2012). Towards an evidence-based treatment model for cognitive behavioral interventions focusing on chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(5), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.01.018>
- Wiborg, J. F., Knoop, H., Prins, J. B., & Bleijenberg, G. (2011). Does a decrease in avoidance behavior and focusing on fatigue mediate the effect of cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome? *Journal of Psychosomatic Research*, 70(4), 306–310. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.12.011>
- Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science*, 354(6312), 584–587. <https://doi.org/10.1126/science.aaf8934>
- Wilshire C., Kindlon T., Matthees A., & McGrath S. (2017). Can patients with chronic fatigue

syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue: Biomedicine, Health and Behavior*, 5(1), 43–56. <https://doi.org/10.1080/21641846.2017.1259724>

Wong, A. H. K., Wirth, F. M., & Pittig, A. (2022). Avoidance of learnt fear: Models, potential mechanisms, and future directions. *Behaviour Research and Therapy*, 151. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2022.104056>

Wu, H., Zhao, X., Fritzsche, K., Salm, F., Leonhart, R., Jing, W., Yang, J., & Schaefer, R. (2014). Negative illness perceptions associated with low mental and physical health status in general hospital outpatients in China. *Psychology, Health & Medicine*, 19(3), 273–285. <https://doi.org/10.1080/13548506.2013.802358>

Zaman, J., Weltens, N., Ly, H. G., Struyf, D., Vlaeyen, J. W. S., Van Den Bergh, O., Wiech, K., Van Oudenhove, L., & Van Diest, I. (2016). Influence of Interoceptive Fear Learning on Visceral Perception. *Psychosomatic Medicine*, 78(2), 248–258. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000257>