

Funksjonelle somatiske symptomer og den prediktive hjernemodellen

Linn B. Herner

Avdeling for barn og unges psykiske helse på sykehus (S-BUP), Barne- og ungdomsklinikken, Oslo Universitetssykehus (OUS) Rikshospitalet
berlin@ous-hf.no

Maria Pedersen

Barnenevrologisk seksjon, Barne- og ungdomsklinikken, OUS Rikshospitalet; Universitetet i Oslo

Den nye forståelsen av symptompersepsjon åpner flere veier til bedring.



Linn Breen Herner og Maria Pedersen (foto: Åsne R Hillestad/UiO)

Funksjonelle somatiske symptomtilstander (FSS) (også kjent som medisinsk uforklarte symptomer, bodily distress syndrome, somatoforme lidelser) refererer til langvarige somatiske symptomer, uten et klart vevskorrelat, dvs. der man ikke kan finne én fysisk årsak som forklarer tilstanden (Barsky & Borus, 1999; Fink & Schröder, 2010; Kangas et al., 2020; Sharpe & Carson, 2001). Personer med FSS er dobbelt belastet. De har betydelige kroppslige plager, som langvarig slitenhet, smerter og konsentrasjonsvansker, og svært redusert livskvalitet. I tillegg faller de mellom to stoler i et dualistisk helsevesen som fortsatt skiller mellom somatisk og psykisk helse. Somatisk eller psykologisk utredning konkluderer ofte med at pasientene er friske, og slik organiseringen er i dag, har ikke somatikken eller psykiatrien tilstrekkelig behandling å tilby. Helsevesenet dikterer i stor grad forståelsen av sykdom og helse, og håndteringen av pasientene kan lede til stor usikkerhet og symptomforverring. Selv om de fleste helsepersonell er klar over at kroppen ikke er todelt, så lever dualismen i beste velgående, både i språket og i den faglige forståelsen.

Den faglige utviklingen i nevrovitenskapen de siste 10–15 årene har betydning for forståelse og behandling av FSS. Kunnskap om hjernens og nervesystemets rolle i utvikling og opprettholdelse av symptomer har bidratt inn i den helhetlige, biopsykososiale forståelsen av slike tilstander (Reme, 2024). Den nye forståelsen av symptompersepsjon og den prediktive hjernen, dvs. hvordan hjernens prosessering og vurdering av stimuli bygger på tidligere erfaringer og forventninger, gir mulighet for flere veier til bedring for personer med FSS (Oslo Chronic Fatigue et al., 2023; Van den Bergh et al., 2017).

Her vil vi løfte frem den nye kunnskapen og betydningen den har for forståelse og forklaringer av FSS. Vi vil gi eksempler på hvordan FSS kan forklares i møter med barn, unge og deres foreldre som har vært til utredning og behandling av FSS ved Barne- og ungdomsklinikken på OUS Rikshospitalet.

Somatisk utredning først

Pasienter med FSS har betydelige plager og ofte et stort funksjonsfall. De fleste har vært gjennom bred utredning uten at den har avdekket underliggende sykdom eller en somatisk årsak til plagene. For å kunne stille riktig diagnose er første steg hos oss somatisk undersøkelse. Vi går igjennom tidligere utredninger og medisinske vurderinger. Vi tar oss tid til å forklare pasienten og pårørende hva tidligere og nåværende undersøkelser har vist, og hva som er den mest funderte faglige vurderingen i saken. Det hjelper pasienten og foreldrene til å føle seg tryggere på at det somatiske er ivaretatt, og bereder grunnen for videre arbeid med å forstå symptomene. Vi ønsker spesielt å unngå unødvendig utredning for pasientgruppen, fordi utredning er en opprettholdende faktor ved FSS (Fink et al., 2005).

Vårt fortsatt dualistiske helsevesen gjør det vanskelig å snakke om funksjonelle diagnoser

Det er anbefalt å tematisere FSS som tentativ diagnose tidlig. Det å vise til positive indikasjoner på FSS i anamnese og klinisk undersøkelse i første møte vil gi pasienten og pårørende tillit og forståelse tidlig i forløpet, og man kan unngå nye, unødvendige runder med utredning. Vårt fortsatt dualistiske helsevesen og dualismen i vår tenkning gjør det vanskelig å snakke om funksjonelle diagnoser. Det er i dag lite undervisning om FSS for både leger og psykologer, og språket kommer også til kort. Hvis leger og psykologer klarer med samme trygghet å forklare funksjonelle lidelser som de klarer å forklare astma eller angst, vil pasienten og pårørende lettere forstå og føle seg tryggere.

Den biopsykososiale tidslinjen

Mange med FSS som kommer til OUS, har en langvarig og omfattende sykehistorie, uavklarte spørsmål og hypoteser om årsaker. Sykehistorien kan fremstå usammenhengende og uoverskuelig for både pasient og behandler. I de mest komplekse tilfellene gjøres grundig kartlegging av utvikling, fysiologiske og psykososiale sårbarhetsfaktorer og ressurser, viktige hendelser i barnets og familiens liv, sykehistorie, aktuelle plager og pasientens sykdomsforståelse. I dette arbeidet er den biopsykososiale tavlen et nyttig verktøy (Figur 1, les f.eks. Førde et al., 2022; Helgeland et al., 2022; Kangas et al., 2020 for detaljer).

Figur 1

Den biopsykososiale tavlen

For pasienter med mange aktuelle belastninger må behandlingstiltak rettes mot de spesifikke belastningene. For noen pasienter er belastningene hovedsakelig knyttet til symptombyrden og påvirkningen derfra. Da kan det være tilstrekkelig å snakke om sammenheng mellom biologiske og psykososiale faktorer mer overordnet, og fokusere mer på hva symptomer er, og hvordan de kan reduseres.

Psykoedukasjon

«Symptomer er til for å beskytte deg!»

For klinikeren er det viktig å vite at symptomer som smerte og slitenhet er knyttet til aktivitet i hjernenettverk som overlapper

Symptomene pasienter med FSS opplever, har ikke noe direkte vevskorrelat, noe som gjør psykoedukasjon spesielt viktig. For klinikerer er det viktig å vite at symptomer som smerte og slitenhet er knyttet til aktivitet i hjernenettverk som overlapper. De overlapper ikke bare med hverandre, men også nettverkene for interoseptiv integrasjon og autonom og endokrin kontroll (Krupnik, 2024; Tamburro et al., 2020). Symptomer er en integrert del av hjernens «viktighetsnettverk» (saliency network) og kan bli trigget/aktivert av en rekke andre faktorer enn signaler fra kroppslig vev. Til pasientene sier vi at viktige og plagsomme symptomer som slitenhet og smerter er til for å beskytte oss, som en alarm som skal varsle om at noe er galt (Pedersen, 2019). Man kan sammenligne dem med en brannalarm som tydelig varsler så fort den blir utsatt for røyk. Det er bra, det redder mange liv hvert år. Men på samme måte som brannalarmer kan gå av uten brann, kan symptomer oppstå uten vevsskade.

Hva vi tidligere har erfart, hvordan vi tenker om og vurderer en gitt situasjon, og den emosjonelle koblingen vi har til denne vurderingen, er tett forbundet med symptomuttrykk (Van den Bergh et al., 2017). Det meste av prosesseringen skjer på et ubevisst plan; vi går ikke rundt og er kognitivt bevisst vår symptompersepsjon og hva som påvirker den. Hjernen er imidlertid «på jobb» hele tiden og gir mening til alt som skjer med oss, basert på våre tidligere erfaringer. Dette forklarer hvordan noen som f.eks. har opplevd et beinbrudd, kan oppleve smerter i dette benet senere i livet i stressende livssituasjoner. Kroppen evner å «huske» symptomer, og under rett omstendigheter kan symptomene igjen bli mer fremtredende.

Eng-metaforen

For noen kan FSS starte med et kjent sykdomsforløp, f.eks. en virusinfeksjon med etterfølgende vedvarende utmattelse, eller et kraftig overtråkk hvor smertene ikke går over. For andre kan akkumulert belastning være veien inn i langvarige symptomer. For begge tilfeller finner vi det nyttig å bruke eng-metaforen til å forklare hvordan hjernen har en aktiv rolle i symptompersepsjon. Vi forklarer hvordan vi til enhver tid har erfaringer som setter spor i oss – vi «lærer», hvordan flere systemer i kroppen er koblet sammen på et sentralt plan, og hvordan symptomer kan bli koblet til andre opplevelser gjennom assosiativ læring (bokstavene i teksten viser til figur 2):

«En nyfødt baby-hjerne kan man se på som en urørt eng (A). Den har mange flere sammenkoblinger mellom nervecellene enn en voksen hjerne. Man kan «gå alle veier», men alle veier er like tungvinte å gå. Når en baby så skal lære seg noe, for eksempel å gå, er det akkurat som en kode knekkes en dag – det lages en vei i den urørte engen (B). Etter hvert som babyen øver, kobles flere erfaringer på denne veien og det skapes et «veinett» for det å gå, og kunnskapen «å gå» blir automatisert (C). Babyen gjør det samme med alt den opplever, alle sanseopplevelser, fysiske ferdigheter, kognitive ferdigheter, så en voksen hjerne er full av mer eller mindre automatiserte hjernenettverk (D). Og jo mer man gjør noe, dess mer effektive blir veiene, og dess mer blir veinettet koblet med andre erfaringer. Når forskjellige veinett aktiveres samtidig, kobles de sammen. Det er dette som kalles «assosiativ læring». Mange har erfaring med å oppleve tydelig aversjon mot enkelte matvarer eller drikke etter å ha blitt syke like etter de spiste eller drakk noe. Da kan bare tanken på noe som tidligere har gjort oss dårlig, frembringe symptomer som kvalme. Dette er et tydelig eksempel på at symptomer kan oppstå uten direkte vevskorrelat. Det er bra og viktig at hjernen gjør slike koblinger; dette systemet er ment å beskytte oss – på samme måte som det beskytter et brent barn ved å få det til å sky ilden.»

Figur 2

Illustrasjoner til «eng-metaforen»

Merknad. A) viser en urørt eng som kan være en metafor på en «urørt» babyhjerne. B) viser en kjerrevei gjennom en eng som en metafor på de nevrale koblingene som skjer når du lærer deg noe nytt. C) viser et enklere veinettverk som et bilde på hvordan nevrale nettverk er koblet sammen. D) viser et mer utbygget veinettverk med store, raske veier, som et bilde på hvordan en voksen hjerne har mange helautomatiserte, effektive hjernenettverk. Foto: Microsoft Word stockbilder.

Det er variasjon i hvor enkelt det er for pasientene å identifisere triggere av symptomer. Mange merker at de kan gjøre mer av noe de liker, mens ting de ikke liker, kan være vanskeligere. Et eksempel

er ungdommer som kan spille dataspill i flere timer, mens det å delta i skoletimer via pc er vanskelig. Vi vet at negativ affektivitet, stress og bekymringer er knyttet til symptomer. Det er derfor logisk at ungdommer kan oppleve økte symptomer under skoletimer enn under gaming, selv om de fysiske stimuli og de kognitive kravene kan være like. For å forstå dette på et mer basalt nivå må man forstå symptompersepsjon som et resultat av aktivitet i forskjellige hjernenettverk, og ikke kun direkte koblet til faktiske ytre stimuli (se tekstboks).

Den prediktive hjernen og symptompersepsjon

Det er intuitivt å anta at fysiske symptomer direkte gjenspeiler en objektiv fysiologisk dysfunksjon. Men nyere nevrovitenskap har gått bort fra en forståelse av hjernen som rent responsstyrt. Man vektlegger heller at hjernen prosesserer prediktivt, hvor tidligere erfaringer former hjernens prediksjoner. Det kalles den prediktive hjernemodellen. I modellen er symptompersepsjon et resultat av hjernens beste prediksjon eller gjetning i en gitt situasjon. I de senere år har studier vist at hjerneregioner knyttet til utmattelse og smerte overlapper med andre hjerneområder ansvarlige for det som kalles saliensnettverket, motivasjon- og belønningssystemet, interoseptiv integrasjon, autonom og endokrin kontroll, og hjerne-immuninteraksjoner. Slike funn er med på å forklare samspillet mellom kontekstuelle faktorer og symptompersepsjon.

Les mer: 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>

Skole som trigger

For de fleste unge som strever med langvarige symptomer og plager, representerer skole stress og en aktivering. Skole er en arena som stiller krav. For pasienter som går på ungdomsskolen og videregående, vil karakterpress og tanken på å kunne «dumpe» et år være overhengende farer som kan virke symptomøkende. Som et bilde på opplevelsen kan vi bruke tog-metaforen: «Det å få så redusert funksjon som det du har nå, kan føles som om man blir kastet av et ekspresstog, der venner og klassekamerater fyker videre mange stasjoner bare man er borte et par ukers tid.» Med det vi vet om generelle triggere av symptomer, er skole et tema som bør adresseres for alle pasienter som er skoleelever (Kangas et al., 2020; Pavlov, 2010). For å redusere skole som trigger kan det hjelpe med en tydelig og konkret plan for gjennomføring av skolegangen, inkludert hvilken tilrettelegging som trengs.

Andre faktorer enn det faglige kan også oppleves stressende for elever. Skole er en sosial arena, med grupper man ønsker eller ikke ønsker å høre til i. Sykdom og skolefravær øker risikoen for utenforskap og opplevelse av ensomhet. Kartlegging vil kunne avdekke hvilke situasjoner som oppleves som belastende, og tydeliggjøre relevante tiltak. Det kan eksempelvis være nødvendig å gjøre skolekonteksten mer forutsigbar, mer overkommelig, og derved tryggere. Videre kan kartlegging tydeliggjøre hvilke strategier som vil være hjelpsomme for barnet eller den unge. Her tenker vi bl.a. på mentale teknikker for å påvirke symptompersepsjon i tråd med ønsket endring.

«Ikke noe galt i kroppen?»

At symptomer ikke forutsetter vevsskade, er et konsept som kan være krevende å forstå. Vi bruker derfor konkrete eksempler. For å belyse hvordan ubevisste forventninger kan gi like sterke og plagsomme symptomer som vevsskader, kan følgende kasuistikk, beskrevet i BMJ i 1995, være nyttig (Fisher et al., 1995):

En 29 år gammel bygningsarbeider hoppet ned på en 15 cm lang spiker som gikk rett gjennom arbeidsskoen hans. Han fikk fryktelig vondt, og verken arbeidskollegaer eller ambulanspersonell fikk lov å røre foten hans, selv etter han hadde fått sterke smertestillende. Han ble tatt med til sykehuset og lagt i narkose. Da de hadde fjernet spikeren og skoen, så de at foten var helt fin. Spikeren hadde gått mellom tærne, og mannen hadde ikke så mye som en skramme på foten. Smertene han opplevde, var likevel høyst reelle.

Det er flere eksempler på det motsatte, altså vevsskade uten at man opplever symptomer. At soldater i krig kan ha store vevsskader uten å kjenne smerte, har man f.eks. visst lenge (Beecher, 1956).

Langvarige symptomer og stresssystemet

De fleste pasienter med FSS opplever mange forskjellige symptomer, hvor flere er koblet til det autonome nervesystemet. På gruppenivå finner man en ubalanse i det autonome nervesystemet, med økt sympatikusaktivering, redusert parasympatikusaktivering og redusert dynamikk i stresssystemet (Wyller et al., 2007). Pasientene strever med svimmelhet, kvalme, lyd/lys-sensitivitet, hjernetåke, feber som kommer og går, samt forhøyet infeksjonstendens. Patofysiologiske funn i gruppen peker i retning av en kronisk stresstilstand som også påvirker immunsystemet (Wyller et al., 2009). For pasienter som presenterer mange symptomer koblet til det autonome nervesystemet, pleier vi å forklare hvordan det autonome nervesystemet fungerer, illustrert gjennom hva som skjer hvis du møter en bjørn i skogen:

«Hvis du er ute og går i skogen og møter på en bjørn, hva skjer da i kroppen din? Hjernen skruer på stresssystemet ditt for å gjøre deg klar til å enten kjempe mot bjørnen eller løpe vekk fra den. Det sympatiske nervesystemet ditt begynner å fyre, hjertet ditt begynner å pumpe fortere og hardere, du begynner å puste fortere og dypere, blodet flyttes fra tarmene til de store muskelgruppene – alt for å gjøre deg klar for kamp eller å flykte. Stresshormonene adrenalin og kortisol skilles ut og bidrar i stressresponsen. Du blir mer våken og får et superfokus; syn og hørsel skjerpes, og du kan oppleve en overmenneskelig evne til å få med deg «alt» i relasjon til bjørnen. Å huske handlelisten til butikkturen du hadde planlagt senere, blir derimot «umulig»; du får en slags teflonhjerne for andre ting. Immunforsvaret ditt blir også aktivert; skulle du ende i en kamp med bjørnen og få et sår, er immunforsvaret ditt klar til å ta opp kampen. Denne stressresponsen er livsviktig. Vi trenger den hver dag, hele tiden, for å klare hverdagen vår, og skulle du møte en bjørn, vil den være med på å redde livet ditt. For pasienter som deg har imidlertid dette systemet vært aktivert over lengre tid, i en langvarig stressrespons. Det påvirker balansene i kroppen, og det kan skape noen problemer.»

Bedre forståelse av normale og mer langvarige stressresponsen gjør det lettere for pasienten å se hvordan symptomene kan henge sammen.

Uheldige sykdomsmetaforer

En ofte brukt metafor av både fagpersoner og pasienter med utmattelse er «batterimetaforen». Batteri som metafor for energinivået i kroppen kan ved første øyekast virke illustrativ og forklarende, men den er upresis og uheldig. Kroppens energimetabolisme fungerer ikke slik, og utmattelse som symptom oppfører seg heller ikke på den måten. Et oppladbart batteri lades opp til en viss mengde, og idet man starter å bruke det, går batteriet jevnt og trutt nedover i kapasitet, og til slutt blir det helt tomt. Slik er det ikke i kroppen. Rent biologisk klarer energimetabolismen å utnytte glukose, fett og protein til å lage energi alt etter tiden fra siste inntatte måltid, matens innhold og energibehovet. Man går «aldri» helt tom. De forskjellige energimetabolisme-systemene overlapper hverandre, og holder blodsukkernivået stabilt under mange forhold. Så hva med utmattelse som symptom? Symptomtrykket for utmattelse varierer gjennom dagen og blir påvirket av mange faktorer. Noen pasienter kan si at de er like slitne hele tiden, men hvis man går gjennom en dag i detalj, vil pasienten ofte se at det varierer. Det misvisende og uheldige med batterimetaforen er at pasienter kan få «ladeangst», lik den noen opplever når de kjører elbil: en angst som er lite produktiv. Vi ønsker å flytte perspektivet fra en tanke om at man har en gitt mengde energi per dag (og som kan gå tomt), til en mer fleksibel tanke om at det er mange forhold som er med på å påvirke hvor utmattet man føler seg, og hvor mye energi man har tilgang til.

Det nye narrativet

Endring i sykdomsnarrativ har vist seg å være helt essensielt for bedring hos pasienter med alvorlig FSS (Bakken et al., 2023). Mange pasienter og pårørende forstår symptomene som tegn på noe konkret galt i kroppen, selv om all utredning er fin. Vi ønsker å forklare at symptomene de er plaget med, representerer en ikke-farlig, reversibel hjernefunksjon. Barn og unge er opptatt av og er gode på å fange opp foreldres vurderinger, noe som gjør det viktig å få foreldrene «med på laget». Forklaringer må derfor gis til både barn og foreldre.

De spesifikke behandlingsmetodene som har vist effekt ved diverse FSS, går alle ut på eksponering for de funksjonene som er svekket, det være seg kognitiv adferdsterapi, eksponeringsterapi eller nyere «mind-body»-terapier (se Jacobsen & Reme, 2024 for utfyllende gjennomgang av en slik terapiform). Overordnet kan man si at tiltakene og behandlingen som gis, handler om å ta ned «trusselbildet» for nervesystemet og jobbe med å gi nervesystemet positive erfaringer å bygge videre på.

Oppsummering og avslutning

Noe av det aller viktigste behandlere kan gjøre for personer med FSS, er å gi gode forklaringer, håp og retning til hvordan man kan bli bedre. Som helsepersonell må vi være ydmyke for kompleksiteten i disse tilstandene, og erkjenne at helsetjenestene vi jobber i, kan ha bidratt til utviklingen og opprettholdelsen av pasientens plager. Vi vet at en ny forståelse av symptomene kan være første skritt på veien til bedring for personer med FSS. Det er vårt ansvar som helsepersonell å gi gode og dekkende forklaringer til barn, unge og voksne. Et skifte i sykdomsforståelsen krever faglig kunnskap og evne til å formidle kunnskapen på en enkel måte – noe vi har prøvd å vise eksempler på her.

Merknad. Forfatterne har bidratt likt i arbeidet med artikkelen. Teksten beskriver fiktive kasus.

Referanser

- Bakken, A.K., Mengshoel, A.M., Synnes, O. & Strand, E.B. (2023). Acquiring a new understanding of illness and agency: a narrative study of recovering from chronic fatigue syndrome. *International Journal of Qualitative Studies on Health and Well-being*, 18(1), 2223420. <https://doi.org/10.1080/17482631.2023.2223420>
- Barsky, A.J. & Borus, J.F. (1999). Functional somatic syndromes. *Annals of Internal Medicine*, 130(11), 910–921. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-130-11-199906010-00016>
- Beecher, H.K. (1956). Relationship of significance of wound to pain experienced. *Journal of the American Medical Association*, 161(17), 1609–1613. <https://doi.org/10.1001/jama.1956.02970170005002>
- Fink, P., Rosendal, M. & Olesen, F. (2005). Classification of Somatization and Functional Somatic Symptoms in Primary Care. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 39(9), 772–781. <https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01682.x>
- Fink, P. & Schröder, A. (2010). One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), 415–426. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.004>
- Fisher, J.P., Hassan, D.T. & Connor, N.O. (1995). Minerva. *BMJ*, 310(6971), 70. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6971.70>
- Førde, S., Herner, L.B., Helland, I.B. & Diseth, T.H. (2022). The biopsychosocial model in paediatric clinical practice—an interdisciplinary approach to somatic symptom disorders. *Acta Paediatrica*, 111(11), 2115–2124. <http://dx.doi.org/10.1111/apa.16517>
- Helgeland, H., Gjone, I.H. & Diseth, T.H. (2022). The biopsychosocial board—A conversation tool for broad diagnostic assessment and identification of effective treatment of children with functional somatic disorders. *Human Systems*, 2(3), 144–157. <http://dx.doi.org/10.1177/26344041221099644>
- Jacobsen, H.B. & Reme, S.E. (2024). Mind-Body ReprogrammeringsTerapi: Håp for long covid. *Tidsskrift for Norsk psykologforening*, 61(12), 907–014. psykologtidsskriftet.no/fagessay/2024/11/mind-body-reprogrammingsterapi-mbrt-ny-behandling-long-covid
- Kangas, M., Kallesoe, K.H. & Rask, C.U. (2020). Functional somatic syndromes (FSS) in children and adolescents. *Zeitschrift für Psychologie*. <http://dx.doi.org/10.1027/2151-2604/a000401>
- Krupnik, V. (2024). I like therefore I can, and I can therefore I like: the role of self-efficacy and affect in active inference of allostasis [Hypothesis and Theory]. *Frontiers in Neural Circuits*, 18. <https://doi.org/10.3389/fncir.2024.1283372>
- Oslo Chronic Fatigue, C., Alme, T.N., Andreasson, A., Asprusten, T.T., Bakken, A.K., Beadsworth, M.B., Boye, B., Brodal, P.A., Brodwall, E.M., Brurberg, K.G., Bugge, I., Chalder, T., Due, R., Eriksen, H.R., Fink, P.K., Flottorp, S.A., Fors, E.A., Jensen, B.F., Fundingsrud, H.P., . . . Wyller, V.B. (2023). Chronic fatigue syndromes: real illnesses that people can recover from. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 1–5. <https://doi.org/10.1080/02813432.2023.2235609>
- Pavlov, P.I. (2010). Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex. *Annals of neurosciences*, 17(3), 136. <http://dx.doi.org/10.5214/ans.0972-7531.1017309>
- Pedersen, M. (2019). Chronic Fatigue Syndrome and chronic pain conditions – vitally protective systems gone wrong. *Scandinavian Journal of Pain*, 19(4), 651–657. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2019-0072>

- Reme, S.E. (2024). Medically unexplained symptoms explained. *Lancet*, 403(10444), 2568–2569. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01138-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01138-3)
- Sharpe, M. & Carson, A. (2001). «Unexplained» somatic symptoms, functional syndromes, and somatization: do we need a paradigm shift? *Annals of Internal Medicine*, 134(9_Part_2), 926–930. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_Part_2-200105011-00018
- Tamburro, G., di Fronso, S., Robazza, C., Bertollo, M. & Comani, S. (2020). Modulation of Brain Functional Connectivity and Efficiency During an Endurance Cycling Task: A Source-Level EEG and Graph Theory Approach [Original Research]. *Frontiers in human neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00243>
- Van den Bergh, O., Witthoft, M., Petersen, S. & Brown, R.J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 74(Pt A), 185–203. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.015>
- Wyller, V.B., Eriksen, H.R. & Malterud, K. (2009). Can sustained arousal explain the Chronic Fatigue Syndrome? *Behavioral and Brain Functions*, 5(1), 10. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-5-10>
- Wyller, V.B., Saul, J.P., Amlie, J.P. & Thaulow, E. (2007). Sympathetic predominance of cardiovascular regulation during mild orthostatic stress in adolescents with chronic fatigue. *Clinical Physiology and Functional Imaging*, 27(4), 231–238. <https://doi.org/10.1111/j.1475-097X.2007.00743.x>