

Patofysiologiske mekanismer ved post-exertional malaise (PEM): en integrativ analyse basert på interaksjonsmodellen mellom metabolisme, immunsystem og nervesystem

Hongjiao Jin, Yi An, Jingwei Huang, Tingting Luo, Xi Wu

Originalpublikasjon: *Front. Immunol.* 17:1774310 (2026). doi: 10.3389/fimmu.2026.1774310

Översettets merknad: Dette er en norsk översettelse av en fagfelleüurdert review-artikkel publisert i *Frontiers in Immunology*. Engelske fagtermer er beholdt i parentes ved første forekomst. Forkortelser brukes deretter konsekvent. Referansenummer (1, 2, 3 osv.) viser til litteraturlisten på slutten av dokumentet og er beholdt for etterpröübarhet. Referansene er gjengitt på originalspråk (engelsk) etter standard akademisk praksis.

Sammendrag

Post-exertional malaise (PEM, anstrengelsesutlöst symptomforverring) er et vanlig kjernesymptom ved en rekke kroniske, invalidiserende tilstander, slik som Post-COVID-19-tilstand (PCC, også kjent som Long COVID) og Chronic Fatigue Syndrome (CFS, kronisk utmattelsessyndrom). PEM kjennetegnes ved en forsinket og vedvarende forverring av symptomer etter selv mild fysisk eller kognitiv aktivitet. Denne artikkelen presenterer en systematisk gjennomgang av de patofysiologiske mekanismene som er involvert i PEM, og foreslår et dynamisk rammeverk av flersystemsinteraksjoner som kan føre til homeostatisk ubalanse.

Etiologien til PEM er multifaktoriell, og kan involvere faktorer som vedvarende tilstedeværelse av patogener, eksponering for miljøgifter (environmental toxins) og genetisk disposisjon. Samlet kan disse faktorene etablere et sårbart utgangspunkt som forsterker kroppens fysiologiske respons på stressorer som fysisk anstrengelse, og som potensielt kan utløse en patologisk reaksjon.

For det første kan mitokondriedysfunksjon (mitochondrial dysfunction) og metabolske abnormaliteter virke som potensielle utløsende faktorer ved PEM, og manifesterer seg som svekket ATP-syntese, overproduksjon av reaktive oksygenforbindelser (reactive oxygen species, ROS) og opphopning av metabolske biprodukter. Det er avgjørende å fremheve at fysisk anstrengelse i seg selv inducerer en «toksisk eksitatorisk effekt» (toxic excitatory effect), der friske individer styrker mitokondriefunksjonen og antioksidantforsvaret gjennom fysisk aktivitet. Hos personer som er disponert for PEM, og som har underliggende patologiske tilstander (f.eks. ettervirkninger av virusinfeksjoner), forstyrres imidlertid denne adaptive prosessen. Dette hindrer effektiv gjenoppretting av mitokondriell homeostase og kan initiere en potensiell ond sirkel av dysfunksjon.

For det andre kan ROS og mitokondrielt DNA (mtDNA), som skadeassosierte molekylære mønstre (damage-associated molecular patterns, DAMPs), sammen med patogenassosierte molekylære mønstre (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), aktivere NLRP3-inflammasomet og inducere frigjøring av pro-inflammatoriske cytokiner som IL-1 β , IL-6 og TNF- α . Dette kan transformere lokal metabolsk stress til en systemisk inflammatorisk respons. Deretter kan perifer inflammasjon overføres til sentralnervesystemet (CNS) via forstyrrelse av blod-hjerne-barrieren (blood-brain barrier, BBB) og vagusnerve-baner, og aktivere gliaceller og initiere nevroinflammasjon. Denne prosessen kan

til slutt påvirke hjernens interoceptive nettverk (interoceptive network), særlig insulær korteks (insular cortex), og resultere i endret persepsjon og bearbeiding av signaler relatert til utmattelse og smerte. I tillegg kan mitokondriedysfunksjon i nevroner bidra til sentralt energiunderskudd, som kan svekke synaptisk plastisitet og indusere kognitiv svikt og «hjernetretthet» (brain fatigue).

Til slutt foreslår denne artikkelen at PEM kan oppstå fra et komplekst samspill mellom mitokondriedysfunksjon, immunaktivering og nevroinflammasjon, som sammen danner en selvforsterkende sløyfe av «energiutmattelse – inflammasjonsforsterkning». Dette kan bidra til den kroniske og flersystemiske naturen av PEM-symptomer. Den integrerte interaksjonsmodellen mellom metabolisme, immunsystem og nervesystem som presenteres her, kan gi et helhetlig rammeverk for å forstå PEM, og fremhever behovet for en flermåls, samarbeidende intervensjonsstrategi som kan bidra til å bryte den patologiske syklusen.

Stikkord: kronisk utmattelsessyndrom, energimetabolisme, immunitet, inflammasjon, mitokondriedysfunksjon, nevroinflammasjon, Post-COVID-19-tilstand, post-exertional malaise.

1 Innledning

Post-exertional malaise (PEM) kjennetegnes av en betydelig forverring av symptomer som utmattelse og kognitiv dysfunksjon, etter mild fysisk, kognitiv eller emosjonell anstrengelse som pasienten tidligere tolererte godt. Denne forverringen kan inntreffe umiddelbart etter anstrengelse, eller den kan være forsinket med flere timer til dager (1, 2). PEM forsterker ikke bare symptombyrden hos pasienter (3–5), men kan også føre til tap av arbeidsevne hos enkelte (6, 7), og kan til og med progrediere til en sengeliggende tilstand (8), noe som vesentlig reduserer livskvaliteten (9). PEM forstyrrer også psykososial funksjon kraftig, og kommer til uttrykk som sosiale vansker, depresjon og emosjonelt ubehag (3), og har vekket betydelig akademisk interesse for tilstanden.

PEM observeres ofte ved en rekke postvirale sykdommer og kroniske invalidiserende tilstander, slik som Post-COVID-19-tilstand (PCC / Long COVID) (10), CFS (11), Q-feber-utmattelsessyndrom (Q-fever Fatigue Syndrome, QFS) (12), fibromyalgi (FM) (13), Gulf War Illness (GWI) (14) og kreftrelatert utmattelse (cancer-related fatigue, CRF) (15). Den er særlig fremtredende ved PCC (10) og CFS (16).

En kinesisk tverrsnittsstudie fra 2025, som omfattet 12 789 individer, rapporterte at prevalensen av PCC innen ett år var 7,8 %, og at PEM rammet 36,9 % av deltakerne. Dette gjorde PEM til det nest hyppigste symptomet etter utmattelse (60,1 %) (17). Longitudinelle studier har videre bekreftet betydelig langtidspersistens av PEM, med omtrent 35,6 % av pasientene som fortsatt opplever anstrengelsesintoleranse to år etter infeksjonen (18). Dette er nært knyttet til dårligere generelle helseutfall, herunder høyere utmattelsesskår (18). En betydelig andel PCC-pasienter med PEM oppfyller for øvrig de diagnostiske kriteriene for ME/CFS basert på klinisk presentasjon.

Selv om den nøyaktige patofysiologien til PEM ved PCC fortsatt er uklar, antyder tidligere forskning på ME/CFS, sammen med aktuell patologisk evidens fra PCC, at tilstanden ikke er resultatet av dysfunksjon i ett enkelt system, men snarere involverer omfattende patofysiologiske endringer. Den rådende oppfatning er at mitokondriedysfunksjon, immun-inflammatorisk dysregulering og neurologisk skade sannsynligvis er sentrale mekanismer som bidrar til PEM (19–21). For å undersøke

disse mekanismene mer inngående bruker forskere ofte provokasjonsmodeller, der pasienter gjennomgår standardisert fysisk anstrengelse (f.eks. kardiopulmonale belastningstester) eller kognitive stresstester for å overvåke den dynamiske patofysiologiske forverringen som induseres av anstrengelsesstimuli (22, 23). Disse provoserte fysiologiske abnormalitetene gir vanligvis et mer presist bilde av PEMs natur enn det som observeres i hviletilstand (Figur 1).

Nøkkelen til å forstå PEM ligger i å klargjøre hvorfor fysisk anstrengelse, som generelt er beskyttende hos friske individer, induserer patologisk forverring hos pasienter med PEM (24). Hos friske individer utøver fysisk anstrengelse en «toksisk eksitatorisk effekt», der moderat oksidativt stress styrker kroppens antioksidantforsvar og fremmer mitokondriell biogenese (mitochondrial biogenesis). Hos PEM-pasienter er denne adaptive kapasiteten tapt. En latent patologisk bakgrunn kan være en sentral bidragsyter til denne dysfunksjonen, som inkluderer, men ikke er begrenset til:

1) vedvarende tilstedeværelse av patogener eller deres komponenter (25); 2) eksponering for miljøgifter; 3) komplekse forstyrrelser i energisensoriske mekanismer, slik som insulinresistens, abnormale leptinnivåer og nevroendokrin dysregulering, som kan svekke kroppens evne til å oppfatte og fordele metabolske ressurser (26); og 4) autoimmune reaksjoner. Samlet kan disse faktorene «forhåndsaktivere» immunsystemet og øke mitokondriell sårbarhet, og dermed gjøre det som normalt ville vært rutinemessig fysisk aktivitet, til en utløser for en ukontrollerbar og forsterket patologisk kaskade.

Følgelig antas det at debut av PEM følger en «to-treffsmodell» (Two-hit model) (25, 27, 28). Det første «treffet» – slik som infeksjon eller toksineksponering – kan etablere en mottakelighetstilstand, mens fysisk anstrengelse fungerer som det andre treffet som tenner den potensielle patologiske sirkelen. Kjernen i dette skillet ligger i en reversering av homeostatisk regulering: hos friske individer styrker metabolsk stress kroppsfunksjoner gjennom den «toksisk eksitatoriske effekten», mens hos PEM-pasienter kan vedvarende immunaktivering føre til at det samme anstrengelsesstresset utløser inflammatoriske kaskader og oksidativ skade, og potensielt konvertere adaptiv stress til patologisk utmattelse. Det første treffet primer immunsystemet og svekker mitokondriell homeostase, mens det andre treffet (fysisk anstrengelse) forsterker metabolsk stress, som videre aktiverer immun-inflammatoriske baner og danner en potensiell feedforward-sløyfe mellom metabolisme og immunitet.

Denne studien tar derfor sikte på å syntetisere patofysiologisk evidens for energimetabolisme, immuninflammasjon og nevrovaskulære systemavvik observert etter fysisk eller kognitiv anstrengelse. Ved å integrere forskningsfunn fra PCC og ME/CFS søker vi å konstruere et patofysiologisk rammeverk som kan ta høyde for flersystemsinteraksjoner, og potensielt gi en mer helhetlig forståelse av debut og progresjon av PEM.

[Figur 1: To-treffsmodellen og provokasjonsrammeverket for PEM. Illustrerer fire lag: (1) underliggende patologi (PAMPs, miljøgifter, disponerende faktorer) og «treffet» (fysisk/kognitiv anstrengelse); (2) mitokondriedysfunksjon med metabolsk krise og mtDNA-lekkasje; (3) immunaktivering med NLRP3-inflammasom, metabolsk reprogrammering og cytokinstorm; (4) nevroinflammasjon og CNS-utfall, inkludert BBB-forstyrrelse, vagusnerve-afferenter,

mikrogliaaktivering og interoseptiv dysregulering – med kliniske manifestasjoner som ekstrem utmattelse, hjernetåke, smerte og «crash».]

2 Mitokondriedysfunksjon og forstyrrelser i energimetabolisme

Mitokondriedysfunksjon og påfølgende abnormaliteter i energimetabolismen antas å være en av kjernemekanismene som ligger til grunn for PEM. Som det sentrale knutepunkt for cellulær energiproduksjon kan mitokondrieskade ikke bare føre til redusert ATP-syntese, men også forstyrre immunaktivering og nevronal funksjon via metabolsk signalering. Denne hendelseskaskaden kan spille en avgjørende rolle i utviklingen av PEM. I dette avsnittet gir vi en helhetlig analyse av de underliggende mekanismene fra tre perspektiver: mitokondriestress, utilstrekkelig energitilførsel og metabolske forstyrrelser.

2.1 Mitokondriestress og strukturell skade

Mitokondrier, som primære organeller for cellulær energimetabolisme, er svært følsomme for anstrengelsesindusert stress. Denne følsomheten kommer til uttrykk på flere nivåer, inkludert mitokondriestruktur, -funksjon og -metabolisme (29–31). I en sunn fysiologisk tilstand fremkaller anstrengelsesindusert mitokondriestress et fenomen kjent som mitohormese (mitohormesis, mitokondriell hormese) (32). Denne adaptive responsen kjennetegnes av en forbigående, fysiologisk økning i ROS som fungerer som signalmekanisme for å oppregulere antioksidantenzymene og fremme mitokondriell biogenese, og dermed styrke kroppens motstandskraft (33).

Hos pasienter med PEM er imidlertid denne adaptive responsen forstyrret og kan skifte mot en patologisk tilstand. Høyintensiv eller langvarig fysisk anstrengelse kan redusere mitokondriell membranpotensial ($\Delta\Psi_m$) (34, 35), svekke aktiviteten i elektrontransportkjeden (særlig kompleks I) (36, 37) og fremme elektronlekkasje (38). Disse endringene kan vesentlig øke ROS-produksjonen (39) og potensielt utløse oksidativt stress (40).

Studier indikerer at pasienter med PCC eller ME/CFS ofte viser en initial forstyrrelse i redokshomeostasen. På grunn av mulig vedvarende patogenrester eller kronisk lavgradig inflammasjon, blir antioksidantreservene deres oppbrukt prematurt (41, 42). ROS har en dobbel rolle: på den ene siden fungerer de som viktige signalmolekyler i cellulær signaltransduksjon (43), mens på den andre siden kan overdrevne ROS-nivåer oksidere mitokondriell DNA (mtDNA) (44, 45), membranlipider og mitokondrielle proteiner (46), og føre til strukturell mitokondrieskade som potensielt kan akselerere funksjonell svikt (47, 48). Dette kan initiere en potensiell ond sirkel der oksidativt stress og mitokondrieskade gjensidig forsterker hverandre, og forårsaker ytterligere celledskade (49).

Studier indikerer at en reduksjon i $\Delta\Psi_m$ etter fysisk anstrengelse kan føre til ubalanse mellom mitokondriell fusjon og fisjon, ledsaget av redusert ATP-syntese og økt ROS-produksjon (30, 50, 51). I denne sammenheng akkumuleres skadede mitokondrier som ikke fjernes effektivt via mitofagi (mitophagy), og kan forsterke oksidativt stress og metabolsk dysfunksjon (52, 53). Svekket mitofagi hindrer ikke bare mitokondriell kvalitetskontroll (54, 55), men kan også utløse frigjøring av pro-

inflammatoriske faktorer og pro-apoptotiske signaler fra dysfunksjonelle mitokondrier (56), og dermed forverre cellostress og potensielt bidra til patologiske endringer som muskelatrofi (57).

ROS kan også aktivere NF- κ B- og MAPK-signalveiene, som induserer ekspresjonen av inflammasjonsrelaterte gener, og gir dermed et potensielt molekylært grunnlag for påfølgende immun- og nevronele responser (58, 59). Disse signalveiene representerer en sentral molekylær kobling mellom mitokondrielt oksidativt stress og påfølgende aktivering av pro-inflammatorisk genekspresjon, og knytter metabolsk dysfunksjon til medfødt immunaktivering. I tillegg kan mitokondriestress forstyrre Ca^{2+} -homeostasen, aktivere mitokondriell permeabilitetstransisjons-pore (mitochondrial permeability transition pore, mPTP) og fremme efflux av Ca^{2+} fra mitokondriematriksen, noe som fører til mitokondriell hevelse, ruptur av ytre membran og påfølgende dysfunksjon (60–62).

Denne prosessen frigjør DAMPs, som kan aktivere immunresponser via mønstergjenkjenningsreseptorer (pattern recognition receptors, PRRs), og potensielt utløse systemisk inflammasjon og stressrespons (63–65). Dermed fungerer ROS generert av det andre treffet (fysisk anstrengelse) ikke lenger som forsterkende signaler, men overskrider snarere skadeterskelen og kan forårsake irreversibel skade på mitokondrielt DNA og membranstrukturer (66). Hos friske individer er disse signalene forbigående og fremkaller adaptive responser, slik som oppregulering av antioksidantzymer (67). Hos pasienter med PEM er mitokondriell autofagi og reparasjonsmekanismer derimot svekket – grunnet underliggende patologiske faktorer som vedvarende virusinfeksjoner – noe som hindrer effektiv løsning av mitokondriell stress og kan initiere en potensiell patologisk feedback-sløyfe (25).

2.2 Reduksjon i ATP-syntese og utilstrekkelig energitilførsel

Det tradisjonelle synet hevder at den markerte reduksjonen i ATP-syntese som følge av mitokondriedysfunksjon er en potensiell hovedårsak til muskelsvakhet og utmattelse observert ved PEM (68, 69). Nevroner, sammen med andre celler med høyt energibehov, er sterkt avhengige av mitokondriell energiproduksjon, og utilstrekkelige ATP-nivåer kan kompromittere effektiviteten av synaptisk transmisjon (70). I tillegg aktiverer utilstrekkelig ATP en cellulær stressrespons via signalveien for AMP-aktivert proteinkinase (AMPK) (71, 72), som undertrykker ikke-essensielle metabolske prosesser (73), regulerer mitokondriell biogenese og modulerer autofagi (74) for å bevare energiressurser.

Studier har vist at mitokondriell ATP-produksjonsrate (mitochondrial ATP production rate, MAPR) forblir lav i restitusjonsperioden etter anstrengelse (75), ledsaget av en midlertidig reduksjon i effektiviteten til oksidativ fosforylering (oxidative phosphorylation, OXPHOS) (76). Utilstrekkelig ATP-syntese svekker direkte muskelsammentrekning og kan akselerere progresjonen av utmattelse (77). I kliniske studier viser pasienter med ME/CFS redusert ATP-produksjon etter fysisk anstrengelse, noe som potensielt resulterer i vedvarende utmattelse og forsinket restitusjon (69). ATP-mangel påvirker også nevroneal funksjon negativt ved å forstyrre Ca^{2+} -regulering, svekke synaptisk aktivitet og nevrotransmittersyntese (78–80), og aktivere AMPK-mTOR-signalveien for å hemme proteinsyntese og cellereparasjon (81, 82).

«Energiunderskudds-hypotesen» kan imidlertid ikke fullt ut forklare et sentralt klinisk trekk ved PEM: den betydelige nedgangen i muskelstyrke (myasteni) ved den første sammentrekningen etter tilstrekkelig hvile, snarere enn utelukkende etter utholdenhetsaktivitet (83). Dette antyder at i tillegg til en reduksjon i absolutt mengde ATP, kan det foreligge oppstrøms mekanismer som påvirker den umiddelbare utnyttelsen av energi. Det er bemerkelsesverdig at hastigheten på resyntese av fosfokreatin (phosphocreatine, PCr) etter fysisk anstrengelse – en direkte markør for in vivo mitokondriell oksidativ fosforyleringskapasitet – har vært positivt korrelert med restitusjonen av muskeldyutholdenhet etter trening (22, 84). Hos PEM-pasienter kan denne forsinkede gjenopprettingen av høyenergi-fosfat-pooler indikere et grunnleggende underskudd i mitokondriell respirasjonsfunksjon snarere enn en enkel uttømming av drivstoffreserver, og kan i stedet peke på mer fundamentale svekkelser i eksitasjons-kontraksjons-koblingen (excitation-contraction coupling).

Nylig forskning gir et nytt perspektiv på dette, særlig dysfunksjon av Na^+/K^+ -ATPase (natrium-kalium-pumpen) (83). Wirth og Steinacker (2026) belyste den sentrale rollen til dette enzymet i å opprettholde hvilemembranpotensial og muskeleksitabilitet, og påpekte at dets dysfunksjon ved PEM kan oppstå fra flere faktorer, herunder svekket hormonsignaler, direkte hemming av ROS og utilstrekkelig ATP-tilførsel (83). En reduksjon i Na^+/K^+ -ATPase-aktivitet fører direkte til membrandepolarisering, som ikke bare svekker effektiviteten av aksjonspotensial-generering og -propagering – og potensielt utgjør en direkte elektrofysiologisk faktor for myasteni i hvile – men også bringer membranpotensialet nærmere terskelen, og induserer dermed muskel-hypereksitabilitet (manifestert som fascikulasjoner og smertefulle spasmer).

Disse ufrivillige eksitasjonene forsterker ytterligere Na^+ -innstrømning, og øker belastningen på den allerede kompromitterte Na^+/K^+ -ATPasen, og skaper en potensiell ond sirkel av membrandepolarisering og ionepumpe-svikt (83). Enda viktigere fører dysfunksjonen av Na^+/K^+ -ATPase til sekundær mitokondrieskade gjennom ionebalanse-forstyrrelser: intracellulær Na^+ -akkumulering fremmer omvendt drift av natrium-kalsium-utveksleren (sodium-calcium exchanger, NCX), som resulterer i intracellulær kalsiumoverbelastning (85), som er en sentral potensiell utløser for mitokondriell strukturell skade og funksjonell svikt (86). Slik kan ATP-mangelen som det tradisjonelle synet beskriver (68, 69, 75), i betydelig grad være en nedstrømskonsekvens av oppstrøms ionepumpe-svikt og påfølgende kalsiumoverbelastning. Sammenfattet kan myastenien som observeres ved PEM ikke nødvendigvis stamme fra ATP-uttømming i seg selv, men snarere fra dysfunksjon av selve ionepumpene (87).

Na^+/K^+ -ATPase-dysfunksjonen og påfølgende kalsiumoverbelastning svekker ikke bare energiutnyttelsen, men fremmer også ytterligere mitokondriell ROS-produksjon og mtDNA-frigjøring, som kan tjene som DAMPs som aktiverer nedstrøms immunbaner og danner en metabolsk-immun krysskobling på cellulært nivå. Slik er «energiunderskuddet» observert ved PEM ikke bare et resultat av isolert ATP-uttømming, men snarere en mangefasettert prosess sentrert rundt Na^+/K^+ -ATPase-dysfunksjon, som involverer samspillet mellom svekket energiutnyttelse (manglende evne til å opprettholde membranpotensial) og underskudd i energiproduksjon (sekundær mitokondrieskade). Innenfor dette rammeverket kan tradisjonelle bekymringer om underskudd i ATP-syntese (68, 69, 75), dysregulert kinetikk i PCr-resyntese etter anstrengelse (88, 89), metabolsk stress via AMPK-signalveien

(71–74), og den direkte påvirkningen av ATP-utilstrekkelighet på nevromuskulær funksjon, alle integreres som nedstrøms hendelser som stammer fra denne sentrale mekanismen (78–80). Denne konseptualiseringen tilbyr ikke bare en mer helhetlig potensiell forklaring på de doble kliniske trekkene av umiddelbar og forsinket forverring av myasteni, men gir også et mer robust molekylært grunnlag for å koble påfølgende immunaktivering med nevroinflammasjon.

2.3 Metabolsk forstyrrelse og oksidativt stress

Mitokondriedysfunksjon kan utløse omfattende forstyrrelser i energimetabolismen gjennom flere baner. For det første, når det gjelder laktatmetabolisme, induserer hypoksi og mitokondrieskade et skifte mot glykolyse for kompenserende ATP-produksjon, noe som kan føre til laktatakkumulering (90, 91). Enkelte studier antyder at eksogent laktattilskudd kan dempe hypoksiindusert mitokondriedysfunksjon og celleapoptose (92). For det andre forstyrres mitokondrieskade redoksbalansen i NAD^+/NADH (93). Svekkelse av sitronsyresyklusen fører til redusert NAD^+/NADH -forhold (94, 95), og skade på mitokondriell kompleks I forsterker redoksubalansen i vev som bukspyttkjertelen (96).

I tillegg kan lipidperoksidering representere en annen viktig patologisk prosess som følge av mitokondriedysfunksjon. ROS skader membranlipider direkte og utløser lipidperoksidering, mens $\text{ERR}\gamma$ -GLS1-aksen regulerer GPX4s evne til å fjerne lipidperoksider ved å modulere GSH/GSSG-forholdet (97). Dessuten har jernakkumulering og svekket autofagi vist seg å bidra til lipidperoksidering ved nevrodegenerative sykdommer (98, 99). Proteomiske studier avslører også betydelig dysregulering av energimetabolismebaner, inkludert glykolyse og OXPHOS, etter fysisk anstrengelse (100, 101). Disse metabolske abnormalitetene påvirker videre immuncelle-metabolisme og nevronal funksjon gjennom signaliseringsbiprodukter som laktat og ROS, og kan dermed potensielt knytte sammen metabolisme, immunitet og nevrobiologi i patogenesen av PEM (102).

Eksperimentelle studier indikerer forhøyede nivåer av laktat, pyruvat og lipidperoksideringsprodukter i blodet til PEM-pasienter (23, 103), som korrelerer positivt med utmattelse etter anstrengelse. Ifølge konsensusretningslinjer for vurdering av oksidative stress-biomarkører kan multiparametrisk evidens for oksidativ skade – særlig lipidperoksideringsprodukter identifisert gjennom avanserte teknikker som massespektrometri – gi støttende bevis for potensiell redoksubalanse og redusert antioksidantkapasitet hos PEM-pasienter (104).

Mitokondriedysfunksjonsindusert metabolske forstyrrelser (f.eks. overdreven ROS, laktatakkumulering, mtDNA-frigjøring) genererer en serie DAMPs som kan gjenkjennes av PRRs på immunceller. For eksempel kan mtDNA binde seg til TLR9, og ROS kan aktivere NLRP3-inflammasomets primingstrinn, som kan være den sentrale molekylære mekanismen som metabolsk stress initierer perifer immunaktivering med. Disse metabolsk-deriverte DAMPs, sammen med potensielle PAMPs ved PCC, kan synergistisk forsterke immuncelleaktivering og danne en kritisk kobling mellom mitokondriell metabolsk dysfunksjon og påfølgende inflammatorisk respons.

Sammenfattet kan mitokondriestress, redusert ATP-produksjon og metabolske forstyrrelser utgjøre det potensielle metabolske grunnlaget for PEM. Mitokondriedysfunksjon kan ikke bare forårsake lokale og systemiske energiunderskudd, men kobler også sammen immunaktivering og nevronal skade

gjennom signaler som ROS, Ca^{2+} og metabolske biprodukter. Dette samspillet kan gi det potensielle grunnlaget for utvikling og persistens av PEM-symptomer, og etablerer et molekylært og metabolsk rammeverk for patofysiologien til PEM. Det er viktig å erkjenne at disse endringene representerer fundamentale fysiologiske responser på anstrengelsesindusert stress. Hos PEM-pasienter, på grunn av mangel på effektiv negativ tilbakekobling (f.eks. kompromittert antioksidantkapasitet og svekket mitokondriell autofagi), klarer ikke disse responsene å løses etter anstrengelse, og kan dermed potensielt progrediere til en kronisk patologisk tilstand (105) (Figur 2).

[Figur 2: Mitokondriell stress og bioenergetisk svikt som initierende faktorer ved PEM. Viser samspillet mellom oksidativ skade (ROS), elektrontransportkjeden (kompleks I–IV og ATP-syntase), mPTP-åpning, mtDNA-lekkasje, DAMP-frigjøring, kalsiuminnstrømning og AMPK/mTORC1-signalerings – med glukose, ADP/ATP og lipider involvert.]

3 Immunaktivering og inflammatorisk respons

Debut av PEM er nært knyttet ikke bare til mitokondriedysfunksjon og energimangel, men også til dysregulert aktivering av immunsystemet og inflammatoriske reaksjoner. ROS og DAMPs generert av mitokondrieskade kan utløse aktivering av perifere immunceller. Disse aktiverede immuncellene kan via blodbanen og nevrale baner utøve effekter på sentralnervesystemet, og potensielt etablere en metabolsk-immun-nevral interaksjonssløyfe.

Avgjørende er at fremvoksende evidens indikerer at vedvarende virusreservoarer eller gjenværende PAMPs – slik som sirkulerende SARS-CoV-2 spike-protein påvist måneder etter infeksjon – kan tjene som potensielle primære utløserer for denne kroniske immunaktiveringen (106, 107). PAMPs leverer essensielle pro-inflammatoriske signaler via Toll-lignende reseptorer (Toll-like receptors, TLRs), og primer dermed immunsystemet og øker sannsynligheten for at påfølgende mitokondriell stress vil eskalere til en patologisk inflammatorisk kaskade (106). DAMPs alene er imidlertid utilstrekkelige til å forklare initieringen av PEM, særlig ved postinfeksiøse syndromer som PCC, der PAMPs kan spille en avgjørende rolle (25, 27). Dette avsnittet diskuterer rollen til immunaktivering ved PEM, med fokus på tre nøkkelområder: mitokondriedrevet inflammatorisk signalering, perifere inflammatoriske manifestasjoner og immun-metabolsk reprogrammering.

3.1 Mitokondriedrevet inflammatorisk signalering

Mitokondriedysfunksjon kan føre til overproduksjon av ROS og frigjøring av mtDNA til cytoplasma (44). De abnormalt frigjorte mtDNA og overproduserte ROS gjenkjennes av immunsystemet som DAMPs (108–110), som deretter kan aktivere NLRP3-inflammasomet (111, 112). Det aktiverede NLRP3-inflammasomet bearbeider pro-IL-1 β og pro-IL-18 til deres modne former gjennom kaspase-1 (113, 114), og fremmer sekresjon av disse pro-inflammatoriske cytokinene (115, 116). Denne hendelseskaskaden kan til slutt utløse en systemisk inflammatorisk respons (117).

Denne prosessen eksemplifiserer to-treffsmodellen som ligger til grunn for mekanismene ved PEM. Det første treffet stammer fra det immunologiske avtrykket etterlatt av PAMPs etter den initielle infeksjonen, som sensitiverer immunceller til en forhøyet tilstand (22). Det andre treffet representeres

av anstrengelsesinduserte mitokondrielle DAMPs (slik som frigjort mtDNA og ROS) (118). Dette synergistiske samspillet forklarer hvorfor PEM-pasienters respons på anstrengelsesindusert stress langt overstiger normale terskler, og hvorfor mitokondriedysfunksjon kan være en konsekvens av vedvarende immun-metabolsk reprogrammering snarere enn en isolert, spontan hendelse (22).

I tillegg kan ROS forsterke ekspresjonen av pro-inflammatoriske faktorer som TNF- α og IL-6 ved å aktivere sentrale signalveier, inkludert NF- κ B og MAPK (119, 120). I overtreiningsmodeller på dyr er det observert betydelig forhøyede serumnivåer av IL-1 β , IL-6 og TNF- α , som korrelerer positivt med mitokondrielle ROS-nivåer (121). Denne mekanismen antyder at mitokondrieskade ikke bare forårsaker energiutilstrekkelighet, men også kan transformere lokal cellulær stress til systemisk inflammasjon via immunsignalering, og dermed gi en potensiell forløper til påfølgende nevroinflammasjon ved PEM.

PAMPs fra vedvarende patogenkomponenter og DAMPs fra mitokondriestress aktiverer synergistisk NLRP3-inflammasomet og NF- κ B-banen, som er de sentrale medfødte immunbaner som formidler konverteringen av metabolsk stress til systemisk inflammasjon. Etter fysisk anstrengelse eller belastning viser pasienter med ME/CFS forhøyede nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner i perifert blod, ledsaget av muskelutmattelse, utmattelse og kognitiv svekkelse, noe som indikerer at mitokondriedrevet inflammatorisk signalering kan være en potensiell sentral driver av PEM-symptomer (69).

Det er avgjørende å fremheve at i mange tilfeller av PEM – særlig i postinfeksiøse tilstander som PCC og ME/CFS – drives ikke immunaktivering utelukkende av endogene DAMPs (107). Den vedvarende tilstedeværelsen av patogener, som virus eller bakterier, eller deres gjenværende komponenter (f.eks. spike-proteinet til SARS-CoV-2), kan fungere som PAMPs, og kontinuerlig aktivere PRRs som TLRs, og dermed gi et potensielt grunnleggende pro-inflammatorisk signal (25, 122). Studier har vist at PCC-pasienter med symptomer som varer mer enn 30 dager, viser vedvarende SARS-CoV-2-spesifikke T-celler og forsterket antistoffaffinitet, noe som sterkt antyder fortsatt tilstedeværelse av virusantigener (25). Denne PAMP-drevne, lavgradige kroniske inflammasjonen kan vesentlig forsterke effekten av påfølgende anstrengelsesinduserte DAMP-signaler, og er sentral for å forstå «to-treffs»-modellen ved PEM. Med andre ord etterlater det første treffet (infeksjon) et varig immunologisk avtrykk (drevet av PAMPs), som primer immunsystemet og gjør det andre treffet (fysisk anstrengelse) og dets tilknyttede mitokondriestress (drevet av DAMPs) mer sannsynlig å overskride terskelen og utløse en alvorlig inflammatorisk kaskade.

3.2 Sentral overføring av perifer inflammasjon og den selvopprettholdende naturen av nevroinflammasjon

Perifer inflammasjon kjennetegnes ikke bare av forhøyede nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner (IL-6, TNF- α , IL-1 β) i sirkulasjonen (123, 124), men dens patologiske effekter overføres også til sentralnervesystemet via både humorale og nevrale baner, og konverterer dermed perifere hendelser til en potensielt vedvarende sentral patologisk tilstand.

Perifere inflammatoriske cytokiner overfører signaler til sentralnervesystemet gjennom to distinkte baner: 1) spesifikke metningsbare transportsystemer som muliggjør aktiv transport av cytokiner som

IL-1 β , IL-6 og TNF- α over BBB, og lar dem påvirke hjernefunksjon selv når barrieren er intakt (125). 2) Under tilstander av vedvarende systemisk inflammasjon (som ved PEM) kan høye nivåer av sirkulerende cytokiner degradere tette forbindelsesproteiner (f.eks. claudin-5 og occludin), noe som fører til BBB-forstyrrelse og økt parasellulær permeabilitet.

Økt BBB-permeabilitet gjør at perifere pro-inflammatoriske cytokiner (f.eks. IL-6, TNF- α) kan infiltrere sentralnervesystemet, der de direkte aktiverer mikroglia og astrocytter. Aktiverte gliaceller frigjør videre pro-inflammatoriske mediatorer og svekker nevronal glukosemetabolisme, som direkte kan regulere de sentrale utmattelseskretsene i insulær korteks og prefrontal korteks – sentrale hjerneregioner som formidler oppfattelsen av utmattelse og kognitiv funksjon. Denne forstyrrelsen tillater ukontrollert innstrømning av perifere immunceller og inflammatoriske mediatorer til hjerneparenkymet, og forsterker nevroinflammasjonen ytterligere (126).

Det sentrale spørsmålet ligger i å klargjøre hvordan forbigående hendelser transformeres til langsiktige konsekvenser. Den forbigående forhøyelsen av perifere cytokiner som IL-6 induserer vedvarende effekter gjennom følgende mekanismer: 1) Aktiverte mikroglia kan opprettholde en pro-inflammatorisk fenotype over lengre perioder, og kan dermed potensielt bli en kontinuerlig kilde til IL-1 β og TNF- α innen sentralnervesystemet (127, 128). 2) Aktivisering av endotelceller og forstyrrelse av tette forbindelsesproteiner i den nevrovaskulære enheten kan resultere i vedvarende dysfunksjon av BBB (129). 3) Inflammatoriske cytokiner modulerer synaptisk plastisitet og nevronal energimetabolisme, og kan potensielt føre til kumulativ synaptisk skade og nevronal dysfunksjon (130–132).

I tillegg kan samspillet mellom mitokondriedysfunksjon i perifere immunceller og inflammasjon ytterligere forverre denne patologiske prosessen (133). Samlet kan disse mekanismene konvertere forbigående perifer inflammasjon til en selvoppretholdende kronisk inflammatorisk tilstand i sentralnervesystemet, som til slutt manifesterer seg som forsinket utmattelse, redusert oppmerksomhet og kognitiv svekkelse observert hos PEM-pasienter etter fysisk eller kognitiv anstrengelse (134, 135).

Kliniske og eksperimentelle studier støtter dette rammeverket: perifere pro-inflammatoriske cytokiner, som IL-6, kan forstyrre BBB og aktivere sentral inflammasjon, noe som potensielt fører til kognitive svekkelser (134). Omvendt har hemming av perifer inflammasjon vist seg å vesentlig forbedre kognitiv funksjon etter fysisk anstrengelse (136, 137). Videre har vagusnerve-stimulering vist seg å dempe sentral inflammasjon via den kolinerge anti-inflammatoriske banen (cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP) (138, 139), og presenterer et potensielt terapeutisk mål for å lindre kognitive symptomer ved PEM (140). CAP representerer en viktig nevralt reguleringsbane der perifere immunsignaler moduleres for å påvirke sentral nevroinflammasjon, og dens dysfunksjon kan ytterligere forsterke overføringen av perifere inflammatoriske signaler til sentralnervesystemet, og forverre PEM-relaterte kognitive og utmattelsessymptomer. Samlet antyder disse funnene at overføringen av perifer inflammasjon til sentralnervesystemet, og dens selvoppretholdende natur i hjernen, kan utgjøre en sentral potensiell mekanisme som knytter akutte forverringar av PEM til langsiktige kognitive konsekvenser.

3.3 Immunmetabolisk reprogrammering

I en inflammatorisk tilstand gjennomgår immunceller metabolsk reprogrammering, hovedsakelig kjennetegnet av forsterket glykolyse og redusert OXPHOS, for å møte de økte energibehovene til den inflammatoriske responsen (141). Det særegne ved PEM ligger imidlertid i måten denne reprogrammeringen utløses og dens selvforsterkende natur: den induseres ikke direkte av patogener, men initieres i stedet av en potensiell energikrise som følge av mitokondriedysfunksjon. Mitokondrielt deriverte ROS og mtDNA, som DAMPs, aktiverer NLRP3-inflammasomet og får immunceller til å skifte mot glykolyse for å opprettholde funksjonen (42, 69). Denne «energi-krise-drevne immunaktivering» utgjør den fundamentale forskjellen mellom PEM og den patogen-drevne inflammasjonen observert ved infeksjøs sykdommer.

Metabolittene generert under metabolsk reprogrammering, inkludert laktat og ROS, svekker videre lokal mitokondriefunksjon, og kan potensielt forsterke energiunderskuddet (69) og etablere en potensiell karakteristisk metabolsk-inflammatorisk tilbakekoblingssløyfe ved PEM. Den påfølgende energimangelen tvinger immunceller til å ty til mindre effektive energiproduksjonsbaner, som i sin tur kan føre til generering av flere inflammatoriske mediatorer, og dermed forverre mitokondriedysfunksjon i perifere og sentrale celler (42). Forskning har vist at i inflammasjonens kontekst fremmer forsterket glykolytisk aktivitet i makrofager og T-celler sekresjonen av IL-1 β (142). Samtidig kan akkumulering av laktat oppregulere ekspresjonen av inflammasjonsassosierte gener gjennom aktivering av HIF-1 α -signalveien (143–145).

Enda viktigere er det at utfallene av immun-metabolsk reprogrammering ved PEM utviser både vevsspesifisitet og temporale forsinkelser. Metabolitter som laktat kan ikke bare spille en avgjørende rolle i immunmodulering, men kan også bidra til sentral sensitisering ved å endre det synaptiske mikromiljøet (146), og dermed potensielt etablere en direkte kobling mellom perifer metabolsk dysfunksjon og inflammasjon i sentralnervesystemet. Videre er initieringen av denne kaskaden ikke umiddelbar – den strekker seg fra mitokondrieskade og frigjøring av DAMPs til immuncelle-metabolsk reprogrammering og påfølgende produksjon av inflammatoriske mediatorer. Denne tidsmessige forsinkelsen kan gi en klar forklaring på den forsinkede debuten (fra timer til dager etter aktivitet) og den vedvarende naturen (med syklusen som forblir resistent mot spontan oppløsning) av PEM-symptomene (22, 23).

Immun-metabolsk reprogrammering i perifere immunceller genererer store mengder laktat og pro-inflammatoriske cytokiner, som ikke bare kan forsterke perifer mitokondriedysfunksjon, men også krysse den kompromitterte BBB for å regulere gliacelleaktivering og nevronal mitokondriefunksjon i sentralnervesystemet. For eksempel kan laktat aktivere HIF-1 α -banen i mikroglia for å forsterke pro-inflammatorisk cytokinfrigjøring, mens IL-1 β kan hemme nevronal PGC-1 α -ekspresjon for å svekke mitokondriell biogenese, og dermed danne en potensiell kobling mellom perifer immun-metabolsk reprogrammering og sentral nevroinflammasjon og energimangel.

Slik bør immunaktivering ved PEM ikke betraktes som en typisk inflammatorisk respons, men snarere som en distinkt patologisk prosess utløst av et energiunderskudd. Denne prosessen er preget av en metabolsk-inflammatorisk positiv tilbakekoblingssløyfe, og utviser unike temporale dynamikker og

vevsspesifisitet. Denne mekanismen avdekker det intrikate, flerlags samspillet mellom metabolsk dysfunksjon, immunaktivering og nevroinflammatorisk skade, og gir et potensielt molekylært grunnlag for den påfølgende utviklingen av nevroinflammasjon (Figur 3).

[Figur 3: Immunaktivering og metabolsk reprogrammering drevet av DAMPs og PAMPs. Viser kaskaden fra DAMPs som binder TLR, gjennom NF- κ B-aktivering og NLRP3-inflammasomdannelse, kaspase-1-prosessering av pro-IL-1 β , glykolytisk skifte (glukose \rightarrow pyruvat \rightarrow laktat), HIF-1 α -aktivering og frigjøring av IL-1 β fra makrofager via endotelceller til blodbanen.]

4 Sentralt energiunderskudd og nevroinflammasjon

De karakteristiske symptomene ved PEM, inkludert kognitiv svikt, hjernetretthet og oppmerksomhetsunderskudd, er nært knyttet til nevroinflammasjon i sentralnervesystemet og iboende energimetabolisme-dysfunksjon i nevroner. Det er avgjørende å skille at det sentrale energiunderskuddet spesifikt refererer til metabolsk dysfunksjon i sentralnervesystemet, som påvirker både nevroner og gliaceller (slik som svekket glukosemetabolisme og mitokondriedysfunksjon), snarere enn et underskudd i cerebral perfusjon på grunn av sirkulasjonssystem-dysfunksjon. Sistnevnte representerer en sentral perfusjonssvikt eller hemodynamisk forstyrrelse, kjennetegnet av distinkte mekanismer, selv om begge tilstander kan sameksistere.

Perifere inflammatoriske signaler og energiunderskudd kan påvirke hjernevev gjennom flere baner, ved å aktivere mikroglia-celler og astrocytter, forstyrre nevronal metabolisme og synaptisk transmisjon, og dermed potensielt bidra til den nevrologiske fenotypen ved PEM. Nyere forskningsfremskritt indikerer at sentralnervesystemsymptomene assosiert med PEM, særlig utmattelse og smerte, kan konseptualiseres som «interoseptiv dysregulering» (interoceptive dysregulation). Interosepsjon (interoception) refererer til prosessen der sentralnervesystemet oppfatter, tolker og integrerer indre fysiologiske signaler fra kroppen (147).

Insulær korteks fungerer som det primære knutepunktet for det interoceptive nettverket, og mottar signaler fra hele kroppen og genererer subjektive fornemmelser som utmattelse, smerte og pustebesvær. Ved PEM overfører vedvarende perifer immun-metabolsk dysfunksjon avvikende «kroppstilstands»-signaler til hjernen, noe som potensielt resulterer i interoseptiv mismatch, som til slutt manifesterer seg som overdreven utmattelse og smerte (147). Dette avsnittet diskuterer rollen til nevroinflammasjon ved PEM fra tre perspektiver: dannelsen av sentral inflammasjon, nevronal dysfunksjon, og positive tilbakekoblingsmekanismer.

4.1 Inflammasjon i sentralnervesystemet

Perifere inflammatoriske signaler kommer inn i sentralnervesystemet gjennom flere baner, inkludert BBB, vagusnerven og humorale ruter. I en inflammatorisk tilstand er nivåene av pro-inflammatoriske cytokiner (slik som IL-1 β , TNF- α og IL-6) forhøyet, noe som fører til en forstyrrelse i den strukturelle integriteten av BBB og øker dens permeabilitet. Dette tillater perifere immunceller og inflammatoriske faktorer å infiltrere hjernevev (148, 149). Etter inntreden i hjernen aktiverer de inflammatoriske

faktorene direkte mikroglia-celler, som frigjør ROS, nitrogenmonoksid (NO) og ytterligere pro-inflammatoriske cytokiner, og skaper dermed et lokalt nevroinflammatorisk miljø (150).

Samtidig aktiveres astrocytter også som respons på inflammasjon, og påvirker effektiviteten av synaptisk transmisjon ved å regulere både nevronal energimetabolisme og clearance av glutamat (151). I tillegg spiller vagusnerven en avgjørende rolle i nevroimmun regulering. Dens afferente fibre (afferent fibres of the vagus nerve, AFVN) og dorsal motorisk kjerne (dorsal motor nucleus, DMN) regulerer både perifere og sentrale inflammatoriske responser gjennom CAP (138, 152, 153).

Studier med positronemisjonstomografi (positron emission tomography, PET) gir direkte in vivo-evidens som støtter de ovennevnte prosessene. Forskning som benytter PET-tracere rettet mot mitokondrielt translokatorprotein (mitochondrial translocator protein, TSPO), slik som [¹⁸F]DPA-714, har vist at noen PCC-pasienter fortsetter å vise utbredt forhøyede TSPO-signaler i hjernen i opptil to år etter infeksjonen, med intensiteten av denne økningen mest uttalt hos individer med vedvarende utmattelse og kognitive symptomer (147). Dyrestudier har videre underbygget at den vedvarende forhøyelsen av TSPO-PET-signaler (varig i minst 50 dager) etter SARS-CoV-2-infeksjon oppstår fra samtidig aktivering av mikroglia, astrocytter og endotelceller, og at denne nevroinflammatoriske tilstanden kan vedvare lenge etter at viruset er klarert i perifert vev (154).

Systematiske oversikter har også fremhevet lignende nevroinflammatorisk evidens hos ME/CFS-pasienter, selv om det eksisterer betydelig individuell variabilitet, med noen studier som ikke har påvist bemerkelsesverdige forskjeller i TSPO-binding (155). Det er viktig at den vanligste kognitive klagen hos PCC-pasienter, «hjernetåke» (brain fog), korrelerer nært med regionene med nevroinflammasjon identifisert ved TSPO-PET-bildedagnostikk, og gir et potensielt objektivt nevroavbildningsgrunnlag for disse subjektive symptomene.

Dyrestudier har ytterligere underbygget denne mekanismen: omfanget av mikrogliaaktivering etter fysisk anstrengelse korrelerer positivt med kognitive svekkelsesskårer, og hemming av mikrogliaaktivering reduserer betydelig kognitiv dysfunksjon etter anstrengelse (156, 157). Disse funnene antyder at sentralnervesystemets inflammasjon kan fungere som en direkte potensiell driver for utvikling av PEM-symptomer, og konvertere signaler om perifer immun- og metabolsk dysfunksjon til nevrofunksjonelle svekkelser. Den distinkte verdien av PET-bildedagnostikk ligger i dens kapasitet til å gi ikke-invasiv, visuell evidens for nevroinflammasjon, og dermed direkte koble perifer immunaktivering til sentrale kliniske manifestasjoner som hjernetåke og kognitiv nedgang, samtidig som den avdekker heterogeniteten innen pasientpopulasjonene.

4.2 Nevronal energimangel og kognitiv nedgang

Mitokondriedysfunksjon og utilstrekkelig energitilførsel i sentralnervesystemet kan føre til utilstrekkelig ATP-produksjon, som i sin tur kan påvirke nevronal synaptisk transmisjonseffektivitet og eksitabilitet, og særlig svekke funksjonen i hjerneregioner med høyt energibehov, slik som prefrontal korteks, hippocampus og basalgangliene (158, 159). Denne metabolske forstyrrelsen kan ikke bare forårsake kognitive dysfunksjoner som redusert oppmerksomhet, hukommelsessvikt og lærevansker (160–162), men er også knyttet til humørsvingninger og lidelser som depresjon (163, 164). ROS og

pro-inflammatoriske cytokiner svekker videre nevral nettverksfunksjon ved å påvirke synaptisk plastisitet og neurotransmitterfrigjøring.

Dette sentrale energiunderskuddet er visuelt bekreftet gjennom [¹⁸F]FDG PET-bildedagnostikk. Flere studier har påvist utbredt cerebral hypometabolisme hos PCC-pasienter, særlig i regioner som prefrontal korteks, cingulate korteks, insula, hippocampus, hjernestamme og lillehjernen (165). Det er bemerkelsesverdig at dette hypometabolske mønsteret korrelerer nært med kognitive funksjonsskårer hos disse pasientene, og kan ikke fullt ut tilskrives lokale reduksjoner i cerebral blodgjennomstrømning. Noen studier har samtidig benyttet cerebral blodperfusjons-bildedagnostikk og avdekket at de hypometabolske regionene strekker seg utover de med redusert perfusjon, noe som antyder tilstedeværelsen av iboende mitokondriedysfunksjon i nevroner (165). Med andre ord, selv med tilstrekkelig oksygen- og glukosetilførsel er nevronene ute av stand til effektivt å utnytte disse substratene for oksidativ fosforylering. Dette funnet samsvarer med mitokondriedysfunksjonen diskutert i kapittel 2: mitokondrieskade i perifert skjelettmuskulatur reflekteres som regional glukosehypometabolisme i sentralnervesystemet.

Nevronal mitokondriedysfunksjon og sentral hypometabolisme svekker ikke bare synaptisk plastisitet i kognisjonsrelaterte hjerneregioner, men fremmer også ytterligere frigjøring av nevronale DAMPs (f.eks. mtDNA), som kan aktivere lokal mikroglia i sentralnervesystemet og danne en sentral energi-inflammasjons positiv tilbakekoblingssløyfe.

Studier med magnetisk resonans-spektroskopi (MRS) underbygger ytterligere evidensen for metabolske forstyrrelser: hos ME/CFS-pasienter er hjernens laktatkonsentrasjoner og kolin/kreatinforholdet betydelig forhøyet, noe som indikerer økt anaerob glykolyse og endret membranfosfolipidmetabolisme, begge knyttet til nevroinflammasjon og mitokondrielt oksidativ stress (155). Dyrestudier har også vist at å forsterke cerebral ATP-tilførsel eller hemme inflammatoriske mediatorer kan vesentlig forbedre kognitiv funksjon etter anstrengelse (166, 167), noe som ytterligere underbygger den potensielle sentrale rollen til nevronale energiunderskudd i den kognitive nedgangen observert ved PEM.

4.3 Den onde sirkelen av metabolske underskudd og immunaktivering

Mitokondriedysfunksjon kan resultere i overproduksjon av ROS og frigjøring av mtDNA, som begge tjener som DAMPs og aktiverer NLRP3-inflammasomet i både perifere og sentrale immunsystemer, og dermed fremmer frigjøring av pro-inflammatoriske cytokiner som IL-1 β og IL-18 (168–170). Samtidig gjennomgår immunceller metabolsk reprogrammering som respons på inflammatoriske stimuli. Selv om denne prosessen gjør celler i stand til raskt å skaffe energi for å støtte den inflammatoriske responsen på kort sikt, forverrer dens ineffektivitet ytterligere lokal energiuttømming i perifere og sentrale vev (171, 172). Fraværet av energisubstrater begrenser ikke bare den tilbakekoblingsregulerende kapasiteten til immunceller, men svekker også ytterligere de berørte vevenes evne til å opprettholde cellulær homeostase, og skaper en toveis forsterkningsløyfe av «energimangel-forsterket inflammasjon» (173).

Mikroglia spiller en avgjørende rolle i å opprettholde denne syklusen. Ved stimulering av mtDNA, lipopolysakkarid-lignende signaler eller perifere inflammatoriske cytokiner, kan mikroglia anta en

«pro-inflammatorisk aktivert» fenotype i lengre perioder i sentralnervesystemet. Den inflammatoriske signaleringen i mikroglia formidles primært gjennom klassiske baner som TLR4/NF- κ B og JAK/STAT, som er avgjørende for å opprettholde denne aktiveringen (174, 175). TLR4-induserte signaleringskaskader aktiverer kontinuerlig IKK-komplekset, og letter translokasjonen av NF- κ B inn i kjernen og driver produksjon av tallrike inflammatoriske mediatorer (176).

Samtidig forsterker IL-6 og IFN- γ ytterligere den pro-inflammatoriske tilstanden av mikroglia via JAK/STAT-aksen, og muliggjør vedvarende ekspresjon av inflammatoriske cytokiner selv i fravær av vedvarende eksogene stimuli (175, 177). Disse inflammatoriske signalene hemmer i sin tur nevronale mitokondrielle biogenesebaner ved å nedregulere sentrale regulerende faktorer som PGC-1 α og NRF1/2 (178), og dermed svekke mitokondriell omsetning og skadereparasjon. Denne forstyrrelsen kan føre til en progressiv nedgang i ATP-produksjon, redusert synaptisk transmisjonseffektivitet og forstyrrelser i kalsiumhomeostase i nevroner, og dermed forsterke det sentrale energiunderskuddet og ytterligere drive mikrogliaaktivert, og dermed potensielt fullføre den onde sirkelen (179, 180).

Studier som bruker PET gir et avgjørende integrerende perspektiv for å belyse denne tilbakekoblingssløyfen. Det er bemerkelsesverdig at en kombinert analyse av TSPO-PET- og FDG-PET-bilder indikerer at nevroinflammasjon og metabolsk dysfunksjon kan sameksistere innen sentralnervesystemet, men forblir relativt uavhengige. Noen pasienter viser primært forhøyede TSPO-signaler, indikativt for en inflammasjon-drevet fenotype, mens andre viser redusert FDG-metabolisme, karakteristisk for en metabolsk defekt-drevet fenotype, uten direkte korrelasjon mellom de to (147). Dyrestudier avdekker videre at langsiktig aktivert gliaceller kan tjene som den potensielle broen som forbinder disse to fenomenene: aktiverte gliaceller frigjør ikke bare inflammatoriske mediatorer, men modulerer også lokal energihomeostase gjennom metabolsk reprogrammering (154). Systematiske oversikter har fremhevet at den reduserte aktiviteten i insula og thalamus kan representere potensielle kliniske knutepunkter som kobler perifer inflammasjon, sentrale energiunderskudd og kliniske manifestasjoner (155). Disse samlede funnene støtter synet om at PEM ikke er resultatet av en enkelt patologisk prosess, men snarere en dynamisk nettverksubalanse drevet av samspillet mellom mitokondriedysfunksjon, immunaktivert og nevroinflammasjon, med distinkte dominerende mekanismer som dukker opp på tvers av pasientundertyper.

Avgjørende er at alle de ovennevnte sentrale patologiske endringene har dyptgående effekter på hjernens «interoceptive nettverk», særlig insulær korteks (147, 181). Insula er en sentral hjerneregion ansvarlig for å oppfatte kroppstilstander (slik som utmattelse, smerte og energinivåer) og generere tilsvarende emosjonelle og motivasjonelle responser. Forskning har vist at hos pasienter med kronisk artritt er funksjonell tilkobling i insula nært assosiert med subjektive utmattelses- og smerteskårer, noe som antyder at insula spiller en sentral rolle i å integrere perifere patologiske signaler med subjektiv erfaring (182). En annen studie avslørte at systemisk inflammasjon direkte kan endre glukosemetabolismen i insula og fremre cingulate korteks – sentrale knutepunkter i det interoceptive nettverket (147). Mancini et al. viste videre at beslutningsatferd hos pasienter med kronisk smerte utviser betydelig forhøyet sensitivitet for straff, med posterior insula-aktivitet sterkt korrelert med utmattelse- og smerteskårer, noe som gir direkte evidens for koblingen mellom belønningssystemets dysfunksjon og interoseptiv dysregulering (183).

Dysreguleringen av det interoceptive nettverket formidlet av nevroinflammasjon og sentralt energiunderskudd kan være den sentrale mekanismen ved PEM-pasientenes overdrevne oppfatning av utmattelse og smerte etter mild anstrengelse, og denne prosessen reguleres potensielt av samspillet mellom gliacelleaktivering og nevronal mitokondriedysfunksjon i insulær korteks. Derfor bør utmattelse og kognitive svekkelser observert ved PEM ikke kun tilskrives energiuttømming i muskler eller nevroner, men bør forstås som en mer kompleks prosess av interoseptiv dysregulering: hjernen mottar intense fare- og lavenergi-signaler fra perifere systemer som muskler og immunsystemet, og mistolker dem som en overveldende byrde som krever påtvinget hvile. Denne forsterkningen og mistolkningen av signaler formidles av nevroinflammasjon og funksjonelle endringer i interoceptive sentre, slik som insula.

Dyremodellstudier underbygger ytterligere denne mekanismen, og viser at hemming av mikrogliaaktivering vesentlig reduserer ekspresjonen av IL-1 β og TNF- α i hjernen (184), samtidig som de forbedrer kognitive svekkelser og utmattelseslignende atferd observert etter fysisk anstrengelse (185). Dessuten demper også intervensjoner rettet mot å forsterke mitokondriell biogenese eller å fremme ROS-clearance inflammasomaktivering (186, 187), noe som antyder tilstedeværelsen av handlingsrettede intervensjonspunkter i samspillet mellom energimetabolisme og nevroimmune responser (188).

Sammenfattet kan perifere inflammatoriske signaler infiltrere sentralnervesystemet via flere baner, fremkalle avvikende aktivering av mikroglia og astrocytter, og dermed understreke den potensielle sentrale rollen til nevroinflammasjon i utviklingen av PEM. Forstyrrelse av mitokondriell energiproduksjon og redusert synaptisk plastisitet kompromitterer direkte hjernefunksjon, og øker dens sårbarhet. Samtidig etablerer akkumuleringen av ROS, frigjøring av mtDNA og aktivering av inflammasomer en potensiell selvforsterkende sirkel av energimangel og inflammasjon, som kan bidra til den forsinkede og vedvarende naturen av PEM-symptomene. PET-studier gir ikke bare visuell underbyggelse av dette konseptuelle rammeverket, men fremhever også heterogeniteten innen pasientpopulasjonene, noe som indikerer at fremtidige terapeutiske strategier bør prioritere presis stratifisering for å målrette distinkte undertyper (Figur 4).

[Figur 4: Nevroinflammasjon, sentralt energiunderskudd og interoseptiv dysregulering i hjernen. Viser hjerneparenkym med endotelceller, perifere pro-inflammatoriske cytokiner (IL-6, TNF- α) som krysser BBB; mikroglia i M1-fenotype med TLR4/NF- κ B-signalering; nevronal energikrise med svekket PGC-1 α og redusert ATP; astrocytt med blokkert glutamatopptak; og en ond sirkel ved synapsen.]

5 Diskusjon

Det interaktive rammeverket «metabolisme-immunsystem-nervesystem» som presenteres i denne studien, fokuserer primært på de sentrale patologiske banene drevet av mitokondriedysfunksjon. Den kliniske heterogeniteten observert ved PEM antyder imidlertid at andre patofysiologiske systemer, slik som koagulasjonskaskade-abnormaliteter, autonom dysfunksjon og dysregulering av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA), kan sameksistere innen samme pasientpopulasjon og potensielt interagere med mekanismene skissert i dette rammeverket. For eksempel kan endotelial dysfunksjon og mikrosirkulatoriske perfusjonsabnormaliteter ytterligere

forsterke perifere og sentrale energiunderskudd, mens autonom dysregulering potensielt kan forstyrre den nevrale reguleringen av energimetabolisme. Fremtidig forskning bør undersøke disse systemene og deres interaksjoner med «metabolisme-immunsystem-nervesystem»-aksen, og benytte multi-omics-stratifisering og longitudinell oppfølging for å muliggjøre presis pasientstratifisering og utvikling av målrettede intervensjoner for PEM.

Patofysiologien til PEM, som beskrevet ovenfor, kan ikke utelukkende tilskrives dysfunksjon i ett enkelt system. Snarere kan den være resultatet av et flerlags, dynamisk samspill som involverer energimetabolisme, immuninflammasjon og nervesystemet. Forekomsten og progresjonen av PEM kan oppsummeres innenfor følgende kjerneverk.

For det første kan mitokondriedysfunksjon og metabolske forstyrrelser i energiproduksjonen representere de potensielle initiale utløserne og viktige underliggende faktorene for PEM. Stressorer som fysisk anstrengelse kan føre til strukturell mitokondrieskade og funksjonell svekkelse, som resulterer i redusert ATP-syntese, økning i ROS-produksjon, og akkumulering av metabolske biprodukter som laktat. Dette kan skape en potensiell energikrise i både perifere og sentrale celler, som direkte kan bidra til følelser av utmattelse. Videre aktiverer frigjøring av DAMPs som mtDNA, sammen med metabolske signaler, immunsystemet ved å tjene som potensielle nøkkelutløsere for immunaktivering. Det er viktig at denne prosessen reflekterer en forbigående og beskyttende «toksisk eksitatorisk effekt» hos friske individer. Hos PEM-pasienter forhindrer imidlertid underliggende patologiske tilstander, som vedvarende virusinfeksjoner ved PCC (25) eller kompromitterte antioksidantforsvar (105), effektiv løsning av mitokondrielt stress og utløser dermed det potensielle utbruddet av en patologisk sirkel.

Videre kan dysregulering av immunsystemet og inflammasjon utgjøre en kritisk potensiell kobling mellom metabolsk dysfunksjon og nevrologiske manifestasjoner. Mitokondriederiverte ROS og mtDNA kan aktivere signalveier som NLRP3-inflammasomet, som fremmer frigjøring av pro-inflammatoriske cytokiner, inkludert IL-1 β , IL-6 og TNF- α . Denne inflammatoriske responsen oppstår fra det synergistiske samspillet mellom DAMP-signaler og potensielle PAMP-signaler, som følge av vedvarende tilstedeværelse av patogener eller deres komponenter ved PCC (25, 27).

Når immunsystemet er aktivert, har det høyt energibehov. I konteksten av mitokondriedysfunksjon, som svekker ATP-produksjonen, prioriterer immunsystemet sekvestrering og utnyttelse av sirkulerende glukose gjennom metabolsk reprogrammering. Denne «egoistiske» atferden uttømmer ytterligere tilgjengelige energisubstrater i perifert vev (slik som muskel) og sentralnervesystemet (slik som hjernen), og kan dermed potensielt forklare den systemiske utmattelsen observert hos PEM-pasienter etter selv minimal anstrengelse (189). Den perifere inflammasjonen kan overføres til sentralnervesystemet ved å forstyrre BBB, enten gjennom humorale eller nevrale baner som vagusnerven. I tillegg forsterker immuncelle-metabolsk reprogrammering, med skifte mot glykolyse, systemisk energiuttømming og forsterker potensielt inflammasjon i perifere og sentrale vev.

Det potensielle interaksjonsrammeverket «metabolisme-immunsystem-nervesystem» for PEM er basert på flerlags molekylær krysskobling: mitokondriedysfunksjon genererer DAMPs som aktiverer medfødte immunbaner (NLRP3, NF- κ B) for å indusere perifer inflammasjon; perifere inflammatoriske

signaler krysser BBB eller via vagusnerven for å aktivere sentrale gliaceller og initiere nevroinflammasjon; nevroinflammasjon svekker ytterligere nevronal mitokondriefunksjon og synaptisk plastisitet, og forsterker sentralt energiunderskudd og interoseptiv dysregulering.

Til slutt kan sentrale energiunderskudd og nevroinflammasjon sammen bidra til de neurologiske og kognitive symptomene ved PEM. Inflammatoriske mediatorer som når hjernen aktiverer mikroglia og astrocytter, og fører til lokalisert nevroinflammasjon. Hjernen, et organ med høyt energibehov, er avhengig av nevronal mitokondriefunksjon for å opprettholde ATP-produksjon, som er avgjørende for synaptisk transmisjon og plastisitet (190). Mitokondriedysfunksjon svekker ATP-syntese, og påvirker særlig funksjonen av hjerneregioner med høyt energibehov som prefrontal korteks, hippocampus og insula.

I PEM-tilstanden, på grunn av systemisk metabolsk dysregulering, oppfatter hjernen et samlet energiunderskudd. På dette punktet forsterker interoseptive sentre som insulær korteks subtile metabolske stress-signaler til overveldende fornemmelser av utmattelse og smerte, og tvinger individet til å avslutte aktivitet for å beskytte hjernens grunnleggende overlevelsesbehov (191). Denne «egoistiske» beskyttende hemmingen kan utgjøre det potensielle patologiske grunnlaget for de nevrokognitive symptomene og forsinket utmattelse som er karakteristiske for PEM (147, 181). Samspillet mellom energiuttømming og nevroinflammasjon intensiverer en potensiell sirkel av «energiuttømming - inflammasjonsforsterkning», som klinisk manifesteres som forsinket og vedvarende mental utmattelse, kognitiv dysfunksjon og emosjonelle forstyrrelser.

Som konklusjon representerer PEM en sårbarhetstilstand utløst av en rekke faktorer, inkludert patogener, toksiner og metabolsk dysregulering, med mitokondrielt stress som potensiell primær initiator (192, 193). Denne prosessen forsterkes ytterligere av immun-mediert inflammasjon, og fører potensielt til slutt til sentralnervesystem-dysfunksjon, særlig en kaskade av hendelser som forstyrrer det interoseptive nettverket. Samspillet mellom systemer skaper en potensiell positiv tilbakekoblingsløype gjennom signalmolekyler som ROS, DAMPs, cytokiner og metabolitter, og kan potensielt forklare den forsinkede debuten, persistensen og flersystemiske naturen av symptomene. Det flersystemiske interaksjonsrammeverket gir en integrert potensiell forståelse av PEMs kompleksitet, og antyder at fremtidige terapeutiske strategier samtidig kan trenge å målrette energimetabolisme, immunregulering og nevrobeskyttelse for effektivt å bidra til å bryte denne patologiske sirkelen.

Forfatterbidrag

HJ: Konseptualisering, supervisjon, visualisering, skriving av originalt utkast. YA: Konseptualisering, undersøkelse, skriving av originalt utkast. JH: Undersøkelse, validering, skriving av originalt utkast. TL: Konseptualisering, gjennomgang og redigering. XW: Finansieringsanskaffelse, gjennomgang og redigering.

Finansiering

Forfatterne erklærte at finansiell støtte ble mottatt for dette arbeidet og/eller dets publisering. Denne studien ble støttet av National Natural Science Foundation of China (nr. 82274667); Joint Innovation

Fund of Health Commission of Chengdu og Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (nr. WXLH202501363); og Joint Science and Technology Project of Zunyi Municipal Bureau of Science, Technology and Big Data (bevilgning nr. Zun Shi Ke He HZ Zi [2025] 11).

Interessekonflikt

Forfatterne erklærte at dette arbeidet ble utført i fravær av kommersielle eller finansielle relasjoner som kunne tolkes som potensiell interessekonflikt.

Erklæring om generativ AI

Forfatterne erklærte at generativ AI ikke ble brukt i utarbeidelsen av dette manuskriptet.

Forlagets merknad

Alle påstander uttrykt i denne artikkelen er utelukkende forfatternes egne og representerer ikke nødvendigvis deres tilknyttede organisasjoner, eller forlagets, redaktørenes og fagfellevurderernes synspunkter. Ethvert produkt som måtte bli evaluert i denne artikkelen, eller påstand som måtte fremsettes av produsenten, garanteres ikke eller anbefales ikke av forlaget.

Referanser

Referansene er gjengitt på originalspråk (engelsk) etter standard akademisk praksis. Referansene 1–193 svarer til siteringene i den oversatte teksten ovenfor.

1. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *Jama*. (2015) 313:1101–2. doi: 10.1001/jama.2015.1346
2. Institute of Medicine. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. The National Academies Press (2015).
3. May M, Milrad SF, Perdomo DM, Czaja SJ, Fletcher MA, Jutagir DR, et al. Post-exertional malaise is associated with greater symptom burden and psychological distress in patients diagnosed with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. (2020) 129:109893. doi: 10.1016/j.jpsychores.2019.109893
4. Cutler DM. The costs of long COVID. *JAMA Health Forum*. (2022) 3:e221809–e221809. doi: 10.1001/jamahealthforum.2022.1809
5. Elkebir KE, Gilbert JA, Kugathasan TA, Cazeneuve C, Chouchou F, Mathieu ME. Physical activity and sedentariness levels in patients with post-exertional malaise resulting from post-COVID-19 syndrome. *Work*. (2025) 81:3162–9. doi: 10.1177/10519815251329231
6. Castro-Marrero J, Faro M, Zaragoza MC, Aliste L, de Sevilla TF, Alegre J. Unemployment and work disability in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a community-based cross-sectional study from Spain. *BMC Public Health*. (2019) 19:840. doi: 10.1186/s12889-019-7225-z
7. Waters A. Long covid: nearly half of doctors affected can no longer work full time, finds survey. *Bmj*. (2023) 382:1529. doi: 10.1136/bmj.p1529

8. Pendergrast T, Brown A, Sunnquist M, Jantke R, Newton JL, Strand EB, et al. Housebound versus nonhousebound patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Chronic Illn.* (2016) 12:292–307. doi: 10.1177/1742395316644770
9. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls. *Pharmacoecon Open.* (2018) 2:381–92. doi: 10.1007/s41669-018-0071-6
10. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV. Long covid defined. *N Engl J Med.* (2024) 391:1746–53. doi: 10.1056/NEJMSb2408466
11. Twisk F. Post-exertional malaise in chronic fatigue syndrome. *Lancet Psychiatry.* (2015) 2:e8–9. doi: 10.1016/s2215-0366(15)00044-9
12. Spronk I, Brus IM, de Groot A, Tieleman P, Olde Loohuis AGM, Haagsma JA, et al. Long-term health outcomes of Q-fever fatigue syndrome patients. *Epidemiol Infect.* (2023) 151:e179. doi: 10.1017/s0950268823001401
13. Giollo A, Salvato M, Doria A. Recognizing the role of fibromyalgia in post-exertional malaise. *Trends Endocrinol Metab.* (2025) 36:605–6. doi: 10.1016/j.tem.2025.02.005
14. Lindheimer JB, Stegner AJ, Wylie GR, Klein-Adams JC, Almassi NE, Ninneman JV, et al. Post-exertional malaise in veterans with gulf war illness. *Int J Psychophysiol.* (2020) 147:202–12. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2019.11.008
15. Twomey R, Yeung ST, Wrightson JG, Millet GY, Culos-Reed SN. Post-exertional malaise in people with chronic cancer-related fatigue. *J Pain Symptom Manag.* (2020) 60:407–16. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.02.012
16. Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) © NICE 2021 (2021).
17. Zhang H, Yang P, Gu X, Sun Y, Zhang R, Zhang D, et al. Health outcomes one year after omicron infection among 12,789 adults: a community-based cross-sectional study. *Lancet Reg Health West Pac.* (2025) 56:101507. doi: 10.1016/j.lanwpc.2025.101507
18. Peter RS, Nieters A, Göpel S, Merle U, Steinacker JM, Deibert P, et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: a population-based, nested case-control study. *PloS Med.* (2025) 22:e1004511. doi: 10.1371/journal.pmed.1004511
19. Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature.* (2023) 623:139–48. doi: 10.1038/s41586-023-06651-y
20. Hejbøl EK, Harbo T, Agergaard J, Madsen LB, Pedersen TH, Østergaard LJ, et al. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: evidence of skeletal muscle histopathology. *Eur J Neurol.* (2022) 29:2832–41. doi: 10.1111/ene.15435
21. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* (2021) 20:172. doi: 10.1186/s12933-021-01359-7
22. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, Kerkhoff TJ, Breedveld EA, Noort W, et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nat Commun.* (2024) 15:17. doi: 10.1038/s41467-023-44432-3

23. Germain A, Giloteaux L, Moore GE, Levine SM, Chia JK, Keller BA, et al. Plasma metabolomics reveals disrupted response and recovery following maximal exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*. (2022) 7:e157621. doi: 10.1172/jci.insight.157621
24. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - a step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. (2017) 1863:1066–77. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.010
25. Files JK, Sarkar S, Fram TR, Boppana S, Sterrett S, Qin K, et al. Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses. *JCI Insight*. (2021) 6:e151544. doi: 10.1172/jci.insight.151544
26. Stringer EA, Baker KS, Carroll IR, Montoya JG, Chu L, Maecker HT, et al. Daily cytokine fluctuations, driven by leptin, are associated with fatigue severity in chronic fatigue syndrome: evidence of inflammatory pathology. *J Transl Med*. (2013) 11:93. doi: 10.1186/1479-5876-11-93
27. Nikolova R, Donchev D, Vaseva K, Ivanov IN. Gut microbiome and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): insights into disease mechanisms. *Int J Mol Sci*. (2025) 27:425. doi: 10.3390/ijms27010425
28. Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. *Front Med*. (2023) 10:1187163. doi: 10.3389/fmed.2023.1187163
29. Espinosa A, Casas M, Jaimovich E. Energy (and reactive oxygen species generation) saving distribution of mitochondria for the activation of ATP production in skeletal muscle. *Antioxidants (Basel)*. (2023) 12:1624. doi: 10.3390/antiox12081624
30. Donnelly C, Komlódi T, Cecatto C, Cardoso LHD, Compagnion AC, Matera A, et al. Functional hypoxia reduces mitochondrial calcium uptake. *Redox Biol*. (2024) 71:103037. doi: 10.1016/j.redox.2024.103037
31. Flockhart M, Nilsson LC, Tais S, Ekblom B, Apró W, Larsen FJ. Excessive exercise training causes mitochondrial functional impairment and decreases glucose tolerance in healthy volunteers. *Cell Metab*. (2021) 33:957–970.e956. doi: 10.1016/j.cmet.2021.02.017
32. Ristow M. Unraveling the truth about antioxidants: mitohormesis explains ROS-induced health benefits. *Nat Med*. (2014) 20:709–11. doi: 10.1038/nm.3624
33. Merry TL, Ristow M. Mitohormesis in exercise training. *Free Radical Biol Med*. (2016) 98:123–30. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.11.032
34. Quan H, Zhang Y, Yin P, Zhao L. Effects of two algicidal substances, ortho-tyrosine and urocanic acid, on the growth and physiology of *Heterosigma akashiwo*. *Environ pollut*. (2021) 284:117004. doi: 10.1016/j.envpol.2021.117004
35. Sun D, Wang J, Toan S, Muid D, Li R, Chang X, et al. Molecular mechanisms of coronary microvascular endothelial dysfunction in diabetes mellitus: focus on mitochondrial quality surveillance. *Angiogenesis*. (2022) 25:307–29. doi: 10.1007/s10456-022-09835-8
36. Kovilakath A, Mauro AG, Valentine YA, Raucci FJ, Jamil M, Carter C, et al. SPTLC3 is essential for complex I activity and contributes to ischemic cardiomyopathy. *Circulation*. (2024) 150:622–41. doi: 10.1161/circulationaha.123.066879
37. Makarewich CA, Munir AZ, Bezprozvannaya S, Gibson AM, Young Kim S, Martin-Sandoval MS, et al. The cardiac-enriched microprotein mitolamban regulates mitochondrial respiratory complex

- assembly and function in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2022) 119:e2120476119. doi: 10.1073/pnas.2120476119
38. Gao M, Liu Z, Zhao Z, Wang Z, Hu X, Jiang Y, et al. Exopolysaccharide synthesis repressor genes (exoR and exoX) related to curdlan biosynthesis by *Agrobacterium* sp. *Int J Biol Macromol*. (2022) 205:193–202. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.02.063
 39. Xirouchaki CE, Jia Y, McGrath MJ, Grotorex S, Tran M, Merry TL, et al. Skeletal muscle NOX4 is required for adaptive responses that prevent insulin resistance. *Sci Adv*. (2021) 7:eabl4988. doi: 10.1126/sciadv.abl4988
 40. Militello R, Luti S, Gamberi T, Pellegrino A, Modesti A, Modesti PA. Physical activity and oxidative stress in aging. *Antioxidants (Basel)*. (2024) 13:e0001234. doi: 10.3390/antiox13050557
 41. Jorgenson TC, Zhong W, Oberley TD. Redox imbalance and biochemical changes in cancer. *Cancer Res*. (2013) 73:6118–23. doi: 10.1158/0008-5472.Can-13-1117
 42. Maksoud R, Balinas C, Holden S, Cabanas H, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. (2021) 19:81. doi: 10.1186/s12967-021-02742-4
 43. de Almeida AJPO, de Oliveira JCPL, da Silva Pontes LV, de Souza Júnior JF, Gonçalves TAF, Dantas SH, et al. ROS: basic concepts, sources, cellular signaling, and its implications in aging pathways. *Oxid Med Cell Longev*. (2022) 2022:1225578. doi: 10.1155/2022/1225578
 44. Waseem M, Imtiaz A, Alexander A, Graham L, Contreras-Galindo R. Crosstalk between oxidative stress, mitochondrial dysfunction, chromosome instability, and the activation of the cGAS-STING/IFN pathway in systemic sclerosis. *Ageing Res Rev*. (2025) 110:102812. doi: 10.1016/j.arr.2025.102812
 45. Wasim R. Bioenergetic failure and oxidative stress: mitochondrial contributions to Alzheimer's disease. *Inflammopharmacology*. (2025) 33:5273–89. doi: 10.1007/s10787-025-01916-6
 46. Ayala JC, Grismaldo A, Sequeda-Castaneda LG, Aristizabal-Pachon AF, Morales L. Oxidative stress in ICU patients: ROS as mortality long-term predictor. *Antioxidants (Basel)*. (2021) 10:2456. doi: 10.3390/antiox10121912
 47. Zeng X, Zhang YD, Ma RY, Chen YJ, Xiang XM, Hou DY, et al. Activated Drp1 regulates p62-mediated autophagic flux and aggravates inflammation in cerebral ischemia-reperfusion via the ROS-RIP1/RIP3-exosome axis. *Mil Med Res*. (2022) 9:25. doi: 10.1186/s40779-022-00383-2
 48. Kim HG, Rashid MA, Poleschuk M, Ullah F, Lee SH, Kim SH, et al. Cognitive dysfunction in chemobrain: molecular mechanisms and therapeutic implications. *BioMed Pharmacother*. (2025) 192:118581. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118581
 49. Zhao M, Wang Y, Li L, Liu S, Wang C, Yuan Y, et al. Mitochondrial ROS promote mitochondrial dysfunction and inflammation in ischemic acute kidney injury by disrupting TFAM-mediated mtDNA maintenance. *Theranostics*. (2021) 11:1845–63. doi: 10.7150/thno.50905
 50. Sun W, Liu J, Shi X, Bi Y, Liu H, Xu T. Emamectin benzoate and microplastics led to skeletal muscle atrophy in common carp via induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and protein synthesis and degradation imbalance. *J Agric Food Chem*. (2025) 73:3106–16. doi: 10.1021/acs.jafc.4c10479
 51. Li T, Zeng H, Xian W, Cai H, Zhang J, Zhou S, et al. Maresin1 alleviates liver ischemia/reperfusion injury by reducing liver macrophage pyroptosis. *J Transl Med*. (2023) 21:472. doi: 10.1186/s12967-023-04327-9

52. Godtliebsen G, Larsen KB, Bhujabal Z, Opstad IS, Nager M, Punnakal AR, et al. High-resolution visualization and assessment of basal and OXPHOS-induced mitophagy in H9c2 cardiomyoblasts. *Autophagy*. (2023) 19:2769–88. doi: 10.1080/15548627.2023.2230837
53. Chang X, Liu J, Wang Y, Guan X, Liu R. Mitochondrial disorder and treatment of ischemic cardiomyopathy: potential and advantages of Chinese herbal medicine. *BioMed Pharmacother*. (2023) 159:114171. doi: 10.1016/j.biopha.2022.114171
54. Nguyen-Dien GT, Kozul KL, Cui Y, Townsend B, Kulkarni PG, Ooi SS, et al. FBXL4 suppresses mitophagy by restricting the accumulation of NIX and BNIP3 mitophagy receptors. *EMBO J*. (2023) 42:e112767. doi: 10.15252/emboj.2022112767
55. Wang J, Wang D. Mitophagy in gynecological malignancies: roles, advances, and therapeutic potential. *Cell Death Discov*. (2024) 10:488. doi: 10.1038/s41420-024-02259-x
56. Wang S, Long H, Hou L, Feng B, Ma Z, Wu Y, et al. The mitophagy pathway and its implications in human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. (2023) 8:304. doi: 10.1038/s41392-023-01503-7
57. Zhu M, Huang X, Shan H, Zhang M. Mitophagy in traumatic brain injury: a new target for therapeutic intervention. *Oxid Med Cell Longev*. (2022) 2022:4906434. doi: 10.1155/2022/4906434
58. Tao S, Zhang X, Yang L, Yang M, Pan B, Xu Y, et al. Nicotinamide improves the impaired extravillous trophoblast cell invasion induced by PM(2.5) exposure-associated increase of TNF α secretion through the ROS/NF- κ B/FLT1 pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. (2024) 282:116733. doi: 10.1016/j.ecoenv.2024.116733
59. Hou X, Qu X, Chen W, Sang X, Ye Y, Wang C, et al. CD36 deletion prevents white matter injury by modulating microglia polarization through the Traf5-MAPK signal pathway. *J Neuroinflamm*. (2024) 21:148. doi: 10.1186/s12974-024-03143-2
60. Zhao H, Chen S, Cao N, Wu W, Liu G, Gao J, et al. Berberine is a novel mitochondrial calcium uniporter inhibitor that disrupts MCU-EMRE assembly. *Adv Sci (Weinh)*. (2025) 12:e2412311. doi: 10.1002/advs.202412311
61. Kumar A, da Fonseca Rezende E Mello J, Wu Y, Morris D, Mezghani I, Smith E, et al. Cryo-EM structure of the brine shrimp mitochondrial ATP synthase suggests an inactivation mechanism for the ATP synthase leak channel. *Cell Death Differ*. (2025) 32:1518–35. doi: 10.1038/s41418-025-01476-w
62. Endlicher R, Drahotá Z, Stefková K, Cervinková Z, Kucera O. The mitochondrial permeability transition pore-current knowledge of its structure, function, and regulation, and optimized methods for evaluating its functional state. *Cells*. (2023) 12:e987654321. doi: 10.3390/cells12091273
63. Jang GY, Lee JW, Kim YS, Lee SE, Han HD, Hong KJ, et al. Interactions between tumor-derived proteins and Toll-like receptors. *Exp Mol Med*. (2020) 52:1926–35. doi: 10.1038/s12276-020-00540-4
64. Hollis R, Tenet M, Aziz M, Wang P. Anti-DAMP therapies for acute inflammation. *Front Immunol*. (2025) 16:1579954. doi: 10.3389/fimmu.2025.1579954
65. De Luca G, Goette NP, Lev PR, Baroni Pietto MC, Marin Oyarzún CP, Castro Ríos MA, et al. Elevated levels of damage-associated molecular patterns HMGB1 and S100A8/A9 coupled with toll-like receptor-triggered monocyte activation are associated with inflammation in patients with myelofibrosis. *Front Immunol*. (2024) 15:1365015. doi: 10.3389/fimmu.2024.1365015

66. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med*. (2009) 2:1–16.
67. Radak Z, Chung HY, Koltai E, Taylor AW, Goto S. Exercise, oxidative stress and hormesis. *Ageing Res Rev*. (2008) 7:34–42. doi: 10.1016/j.arr.2007.04.004
68. Stamerra CA, Di Giosia P, Giorgini P, Ferri C, Sukhorukov VN, Sahebkar A. Mitochondrial dysfunction and cardiovascular disease: pathophysiology and emerging therapies. *Oxid Med Cell Longev*. (2022) 2022:9530007. doi: 10.1155/2022/9530007
69. Syed AM, Karius AK, Ma J, Wang PY, Hwang PM. Mitochondrial dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiol (Bethesda)*. (2025) 40:3120. doi: 10.1152/physiol.00056.2024
70. Li S, Sheng ZH. Energy matters: presynaptic metabolism and the maintenance of synaptic transmission. *Nat Rev Neurosci*. (2022) 23:4–22. doi: 10.1038/s41583-021-00535-8
71. Langer HT, Rohm M, Goncalves MD, Sylow L. AMPK as a mediator of tissue preservation: time for a shift in dogma? *Nat Rev Endocrinol*. (2024) 20:526–40. doi: 10.1038/s41574-024-00992-y
72. Muraleedharan R, Dasgupta B. AMPK in the brain: its roles in glucose and neural metabolism. *FEBS J*. (2022) 289:2247–62. doi: 10.1111/febs.16151
73. Mao Y, Cui M, Jiang Y, Yu H, Wang M, Li G, et al. AMPK α 2 signals amino acid insufficiency to inhibit protein synthesis. *Cell Metab*. (2026) 38:192–207. doi: 10.1016/j.cmet.2025.09.004
74. Huang Z, Zhou X, Zhang X, Huang L, Sun Y, Cheng Z, et al. Pien-Tze-Huang, a Chinese patent formula, attenuates NLRP3 inflammasome-related neuroinflammation by enhancing autophagy via the AMPK/mTOR/ULK1 signaling pathway. *BioMed Pharmacother*. (2021) 141:111814. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111814
75. Latimer LE, Constantin-Teodosiu D, Popat B, Constantin D, Houchen-Wolloff L, Bolton CE, et al. Whole-body and muscle responses to aerobic exercise training and withdrawal in ageing and COPD. *Eur Respir J*. (2022) 59:e1456789023. doi: 10.1183/13993003.01507-2021
76. Karasawa T, Choi RH, Meza CA, Watanabe S, Maschek JA, Nikolova LS, et al. Skeletal muscle PGC-1 α remodels mitochondrial phospholipidome but does not alter energy efficiency for ATP synthesis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. (2025) 16:e70090. doi: 10.1002/jcsm.70090
77. Lilley T, Camera DM, Kwa FAA. Repairing muscle with broccoli-derived sulforaphane: a preclinical evaluation for the treatment of mitochondrial myopathies. *Drug Discov Today*. (2025) 30:104283. doi: 10.1016/j.drudis.2024.104283
78. Liiv M, Vaarmann A, Safiulina D, Choubey V, Gupta R, Kuum M, et al. ER calcium depletion as a key driver for impaired ER-to-mitochondria calcium transfer and mitochondrial dysfunction in Wolfram syndrome. *Nat Commun*. (2024) 15:6143. doi: 10.1038/s41467-024-50502-x
79. Guillaud L, Garanzini A, Zakhia S, De la Fuente S, Dimitrov D, Boerner S, et al. Loss of intracellular ATP affects axoplasmic viscosity and pathological protein aggregation in mammalian neurons. *Sci Adv*. (2025) 11:eadq6077. doi: 10.1126/sciadv.adq6077
80. Ren XY, Rubini P, Engel T, Tang Y, Illes P. Purinergic modulation of major depressive disorder: experimental findings, pathogenesis and therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*. (2025) 221:107989. doi: 10.1016/j.phrs.2025.107989
81. Liu X, Luo Q, Zhao Y, Ren P, Jin Y, Zhou J, et al. The ferroptosis-mitochondrial axis in depression: unraveling the feedforward loop of oxidative stress, metabolic homeostasis dysregulation, and neuroinflammation. *Antioxidants (Basel)*. (2025) 14:1055–1061. doi: 10.3390/antiox14050613

82. Wang M, Zeng G, Xiong B, Zhu X, Guo J, Chen D, et al. ALOX5 promotes autophagy-dependent ferroptosis by activating the AMPK/mTOR pathway in melanoma. *Biochem Pharmacol.* (2023) 212:115554. doi: 10.1016/j.bcp.2023.115554
83. Wirth KJ, Steinacker JM. The potential causes of myasthenia and fasciculations in severely ill ME/CFS patients: the role of disturbed electrophysiology. *Front Physiol.* (2025) 16:1693589. doi: 10.3389/fphys.2025.1693589
84. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest.* (1992) 102:1716–22. doi: 10.1378/chest.102.6.1716
85. Wirth K, Scheibenbogen C. A unifying hypothesis of the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): recognitions from the finding of autoantibodies against ss2-adrenergic receptors. *Autoimmun Rev.* (2020) 19:102527. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102527
86. Bizjak DA, Ohmayer B, Buhl JL, Schneider EM, Walther P, Calzia E, et al. Functional and morphological differences of muscle mitochondria in chronic fatigue syndrome and post-COVID syndrome. *Int J Mol Sci.* (2024) 25:e3344556677. doi: 10.3390/ijms25031675
87. Nguyen T, Johnston S, Clarke L, Smith P, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Impaired calcium mobilization in natural killer cells from chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients is associated with transient receptor potential melastatin 3 ion channels. *Clin Exp Immunol.* (2017) 187:284–93. doi: 10.1111/cei.12882
88. Li H, Chen X, Huang Z, Chen D, Yu B, Luo Y, et al. Ellagic acid enhances muscle endurance by affecting the muscle fiber type, mitochondrial biogenesis and function. *Food Funct.* (2022) 13:1506–18. doi: 10.1039/d1fo02318g
89. Hsu PJ, Wang HD, Tseng YC, Pan SW, Sampurna BP, Jong YJ, et al. L-Carnitine ameliorates congenital myopathy in a tropomyosin 3 de novo mutation transgenic zebrafish. *J BioMed Sci.* (2021) 28:8. doi: 10.1186/s12929-020-00707-1
90. Zhou J, Guo M, Danzeng Q, Gu Q, Zhaxi M, Lu X, et al. Lactate-HIF-1 α axis promotes PINK1-dependent mitophagy to protect porcine granulosa cells against hypoxic stress. *Int J Biol Macromol.* (2025) 332:148503. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2025.148503
91. Zhao B, Fan L, Liu M, Wu H, Zhang Y, Shen Q, et al. Androgen-induced lactic acid accumulation contributes to the apoptosis of ovarian granulosa cells in polycystic ovary syndrome mice. *Antioxidants (Basel).* (2025) 14:2201. doi: 10.3390/antiox14101235
92. Cai X, Ng CP, Jones O, Fung TS, Ryu KW, Li D, et al. Lactate activates the mitochondrial electron transport chain independently of its metabolism. *Mol Cell.* (2023) 83:3904–3920.e3907. doi: 10.1016/j.molcel.2023.09.034
93. Yuan X, Liu Y, Bijonowski BM, Tsai AC, Fu Q, Logan TM, et al. NAD(+)/NADH redox alterations reconfigure metabolism and rejuvenate senescent human mesenchymal stem cells in vitro. *Commun Biol.* (2020) 3:774. doi: 10.1038/s42003-020-01514-y
94. Eniafe J, Jiang S. The functional roles of TCA cycle metabolites in cancer. *Oncogene.* (2021) 40:3351–63. doi: 10.1038/s41388-020-01639-8
95. Fu Y, Li Z, Xiao S, Zhao C, Zhou K, Cao S. Ameliorative effects of chickpea flavonoids on redox imbalance and mitochondrial complex I dysfunction in type 2 diabetic rats. *Food Funct.* (2022) 13:8967–76. doi: 10.1039/d2fo00753c

96. Minati MA, Libert M, Dahou H, Jacquemin P, Assi M. N-Acetylcysteine reduces the pro-oxidant and inflammatory responses during pancreatitis and pancreas tumorigenesis. *Antioxidants (Basel)*. (2021) 10:e5566778899. doi: 10.3390/antiox10071107
97. Karunakaran U, Elumalai S, Moon JS, Won KC. c-Abl tyrosine kinase inhibition attenuate oxidative stress-induced pancreatic beta-cell dysfunction via glutathione antioxidant system. *Transl Res*. (2022) 249:74–87. doi: 10.1016/j.trsl.2022.06.007
98. Chen M, Tong X, Sun Y, Dong C, Li C, Wang C, et al. A ferroptosis amplifier based on triple-enhanced lipid peroxides accumulation strategy for effective pancreatic cancer therapy. *Biomaterials*. (2024) 309:122574. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122574
99. Iglesias-Matesanz P, Lacalle-Gonzalez C, Lopez-Blazquez C, Ochieng' Otieno M, Garcia-Foncillas J, Martinez-Useros J. Glutathione peroxidases: An emerging and promising therapeutic target for pancreatic cancer treatment. *Antioxidants (Basel)*. (2024) 13:7788. doi: 10.3390/antiox13111405
100. Leung SWS, Shi Y. The glycolytic process in endothelial cells and its implications. *Acta Pharmacol Sin*. (2022) 43:251–9. doi: 10.1038/s41401-021-00647-y
101. Zhang Z, Zheng C, Gu X, Ahmed RZ, Yin H, Zhang J, et al. Cardiotoxicity of tris (2-chloroethyl) phosphate exposure: Insights into the role of oxygen sensor mediated energy metabolism remodeling. *J Hazard Mater*. (2025) 486:137113. doi: 10.1016/j.jhazmat.2025.137113
102. Gu Y, Chen K, Lei C, Yang X, Wang L, Zhao L, et al. Lactate and lactylation modifications in neurological disorders. *Neural Regener Res*. (2026) 21:1681–97. doi: 10.4103/nrr.Nrr-d-24-01344
103. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. (2021) 40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861
104. Murphy MP, Bayir H, Belousov V, Chang CJ, Davies KJA, Davies MJ, et al. Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. *Nat Metab*. (2022) 4:651–62. doi: 10.1038/s42255-022-00591-z
105. Meng Q, Su CH. The impact of physical exercise on oxidative and nitrosative stress: Balancing the benefits and risks. *Antioxidants (Basel)*. (2024) 13:4512. doi: 10.3390/antiox13050573
106. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, Yu XG, Li JZ, Alter G, et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae. *Clin Infect Diseases*. (2023) 76:e487–90. doi: 10.1093/cid/ciac722
107. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, Chung JY, Singh M, Yinda CK, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. (2022) 612:758–63. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y
108. Ju W, Yan B, Li D, Lian F, Xiang S. Mitochondria-driven inflammation: A new frontier in ovarian ageing. *J Transl Med*. (2025) 23:1005. doi: 10.1186/s12967-025-06966-6
109. Barrera MJ, Aguilera S, Castro I, Carvajal P, Jara D, Molina C, et al. Dysfunctional mitochondria as critical players in the inflammation of autoimmune diseases: Potential role in Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*. (2021) 20:102867. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102867
110. Newman LE, Novak SW, Rojas GR, Tadepalle N, Schiavon CR, Grotjahn DA, et al. Mitochondrial DNA replication stress triggers a pro-inflammatory endosomal pathway of nucleoid disposal. *Nat Cell Biol*. (2024) 26:194–206. doi: 10.1038/s41556-023-01343-1

111. Kim W, Kim S, Woo H, Jojare RA, Mall R, Nicotra A, et al. A potent NLRP3 inhibitor effective against both MCC950-sensitive and -resistant inflammation. *Cell Chem Biol.* (2025) 32:1125–1139.e1127. doi: 10.1016/j.chembiol.2025.08.006
112. Xu Z, Chen ZM, Wu X, Zhang L, Cao Y, Zhou P. Distinct molecular mechanisms underlying potassium efflux for NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol.* (2020) 11:609441. doi: 10.3389/fimmu.2020.609441
113. Ge J, Li X, Xia Y, Chen Z, Xie C, Zhao Y, et al. Recent advances in NLRP3 inflammasome in corneal diseases: Preclinical insights and therapeutic implications. *Ocul Surf.* (2024) 34:392–405. doi: 10.1016/j.jtos.2024.09.007
114. Xu J, Nunez G. The NLRP3 inflammasome: Activation and regulation. *Trends Biochem Sci.* (2023) 48:331–44. doi: 10.1016/j.tibs.2022.10.002
115. Kim TH, Yang K, Kim M, Kim HS, Kang JL. Apoptosis inhibitor of macrophage (AIM) contributes to IL-10-induced anti-inflammatory response through inhibition of inflammasome activation. *Cell Death Dis.* (2021) 12:19. doi: 10.1038/s41419-020-03332-w
116. Xu G, Guo Z, Liu Y, Yang Y, Lin Y, Li C, et al. Gasdermin D protects against *Streptococcus equi* subsp. *zooepidemicus* infection through macrophage pyroptosis. *Front Immunol.* (2022) 13:1005925. doi: 10.3389/fimmu.2022.1005925
117. Ma Y, Song R, Duan C. Mitochondrial quality control and transfer communication in neurological disorders and neuroinflammation. *Front Immunol.* (2025) 16:1542369. doi: 10.3389/fimmu.2025.1542369
118. Kim HG, Rincon JC, Efron PA, Maile R. DAMP-driven trained immunity: Metabolic and epigenetic reprogramming in critical illness and chronic inflammation. *Front Immunol.* (2025) 16:1669054. doi: 10.3389/fimmu.2025.1669054
119. Pang Y, Guo Z, Liu Y, Yang Y, Lin Y, Li C, et al. Reactive oxygen species trigger NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation involvement in low-dose CdTe QDs exposure-induced hepatotoxicity. *Redox Biol.* (2021) 47:102157. doi: 10.1016/j.redox.2021.102157
120. Sun X, Chen L, Han J, Cai W, Li S, Chen T, et al. ALOX15 modulates ferroptosis via the reactive oxygen species-mediated MAPK pathway in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Antioxid Redox Signal.* (2025) 43:363–80. doi: 10.1089/ars.2023.0468
121. Hsieh TJ, Chen PY, Wang HY, Wu CS, Liu LF, Wu KL, et al. Study on anti-inflammatory effects of and muscle recovery associated with transdermal delivery of *Chaenomeles speciosa* extracts using supersonic atomizer on rat model. *Antioxidants (Basel).* (2024) 13:4512. doi: 10.3390/antiox13060702
122. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* (2022) 23:210–6. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x
123. Sun Y, Zhang Z, Qiao Q, Zou Y, Wang L, Wang T, et al. Immunometabolic changes and potential biomarkers in CFS peripheral immune cells revealed by single-cell RNA sequencing. *J Transl Med.* (2024) 22:925. doi: 10.1186/s12967-024-05710-w
124. Shakeri F, Kiani S, Rahimi G, Boskabady MH. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Berberis vulgaris* and its constituent berberine, experimental and clinical, a review. *Phytother Res.* (2024) 38:1882–902. doi: 10.1002/ptr.8077
125. Banks WA. The blood-brain barrier in neuroimmunology: Tales of separation and assimilation. *Brain Behav Immun.* (2015) 44:1–8. doi: 10.1016/j.bbi.2014.08.007

- 126.** Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun.* (2017) 60:1–12. doi: 10.1016/j.bbi.2016.03.010
- 127.** Cheng WY, Lee XZ, Lai MS, Ho YS, Chang RC. PKR modulates sterile systemic inflammation-triggered neuroinflammation and brain glucose metabolism disturbances. *Front Immunol.* (2025) 16:1469737. doi: 10.3389/fimmu.2025.1469737
- 128.** Fu CR, Li XC, Yang YC, Chen H, Zhang RF, Chu YX, et al. Spinal dorsal horn IGF1 mediates the preventive effect of electroacupuncture on cisplatin-induced peripheral neuropathy via neuronal IGF1R in mice. *Chin Med.* (2025) 20:201. doi: 10.1186/s13020-025-01256-1
- 129.** Apostolou E, Rosen A. Epigenetic reprogramming in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A narrative of latent viruses. *J Intern Med.* (2024) 296:93–115. doi: 10.1111/joim.13792
- 130.** Bellingacci L, Canonichesi J, Mancini A, Parnetti L, Di Filippo M. Cytokines, synaptic plasticity and network dynamics: A matter of balance. *Neural Regener Res.* (2023) 18:2569–72. doi: 10.4103/1673-5374.371344
- 131.** Kleidonas D, Kirsch M, Andrieux G, Pfeifer D, Boerries M, Vlachos A. Microglia modulate TNFalpha-mediated synaptic plasticity. *Glia.* (2023) 71:2117–36. doi: 10.1002/glia.24383
- 132.** Nemeth DP, Liu X, Chen L, Hawkins MR, Ali HS, Lapid MG, et al. Temporally-regulated genetic access to IL-1beta-expressing cellular networks in homeostasis and following peripheral or central immune stimuli. *Brain Behav Immun.* (2025) 131:106177. doi: 10.1016/j.bbi.2025.106177
- 133.** Afaar F, Youssef P, Galper J, Chua M, Halliday GM, Lewis SJG, et al. Peripheral mononuclear cell mitochondrial function associates with T-cell cytokines in Parkinson's disease. *Mov Disord.* (2025) 40:1625–35. doi: 10.1002/mds.30233
- 134.** Wang S, Zhao Y, Yang Z, Liu Y, Xu R, Tu R, et al. 919 granules improve postpartum depression through the regulation of abnormal peripheral blood IL-1beta. *BioMed Pharmacother.* (2024) 174:116623. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116623
- 135.** Suman PR, Souza LS, Kincheski GC, Melo HM, Machado MN, Carvalho GMC, et al. Lung inflammation induced by silica particles triggers hippocampal inflammation, synapse damage and memory impairment in mice. *J Neuroinflamm.* (2022) 19:303. doi: 10.1186/s12974-022-02662-0
- 136.** Kim JM, Kang JY, Park SK, Moon JH, Kim MJ, Lee HL, et al. Powdered green tea (Matcha) attenuates the cognitive dysfunction via the regulation of systemic inflammation in chronic PM(2.5)-exposed BALB/c mice. *Antioxidants (Basel).* (2021) 10:e6677889900. doi: 10.3390/antiox10121932
- 137.** Li M, Cheng J, He R, Chen K, Zhang J, Liu X, et al. Red light-induced localized release of carbon monoxide for alleviating postoperative cognitive dysfunction. *Biomaterials.* (2025) 312:122744. doi: 10.1016/j.biomaterials.2024.122744
- 138.** Falvey A, Palandira SP, Chavan SS, Brines M, Dantzer R, Tracey KJ, et al. Electrical stimulation of the dorsal motor nucleus of the vagus in male mice can regulate inflammation without affecting the heart rate. *Brain Behav Immun.* (2024) 120:630–9. doi: 10.1016/j.bbi.2024.04.027
- 139.** Du L, He X, Xiong X, Zhang X, Jian Z, Yang Z. Vagus nerve stimulation in cerebral stroke: Biological mechanisms, therapeutic modalities, clinical applications, and future directions. *Neural Regener Res.* (2024) 19:1707–17. doi: 10.4103/1673-5374.389365

- 140.** Alen NV. The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: State-of-the-art review and future directions. *Neurosci Biobehav Rev.* (2022) 136:104622. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104622
- 141.** Castro-Marrero J, Domingo JC, Cordobilla B, Ferrer R, Giralto M, Sanmartín-Sentañes R, et al. Does coenzyme Q10 plus selenium supplementation ameliorate clinical outcomes by modulating oxidative stress and inflammation in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Antioxid Redox Signal.* (2022) 36:729–39. doi: 10.1089/ars.2022.0018
- 142.** Pan L, He X, Xu R, Bhattarai U, Wang D, Wang H, et al. PHD2 deletion in CD8(+) T cells worsens TAC-induced cardiac inflammation, heart failure, and pulmonary remodeling. *Hypertension.* (2025) 82:2040–54. doi: 10.1161/hypertensionaha.125.25284
- 143.** Kong E, Li Y, Deng M, Hua T, Yang M, Li J, et al. Glycometabolism reprogramming of glial cells in central nervous system: Novel target for neuropathic pain. *Front Immunol.* (2022) 13:861290. doi: 10.3389/fimmu.2022.861290
- 144.** Kwong CJ, Kaplan MJ. Mitochondrial dysfunction in myeloid cells: A central deficit in autoimmune diseases. *Trends Immunol.* (2025) 46:717–27. doi: 10.1016/j.it.2025.08.003
- 145.** Lv Y, Li Z, Liu S, Zhou Z, Song J, Ba Y, et al. Metabolic checkpoints in immune cell reprogramming: Rewiring immunometabolism for cancer therapy. *Mol Cancer.* (2025) 24:210. doi: 10.1186/s12943-025-02407-6
- 146.** Pomeyie K, Abrokwah F, Boison D, Amoani B, Kyei F, Adinortey CA, et al. Macrophage immunometabolism dysregulation and inflammatory disorders. *BioMed Pharmacother.* (2025) 188:118142. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118142
- 147.** Visser D, Golla SSV, Palard-Novello X, Verfaillie SCJ, Verveen A, Koch DW, et al. Varying levels of inflammatory activity in brain and body of patients with persistent fatigue and difficulty concentrating after COVID-19: A TSPO PET study. *J Nucl Med.* (2025) 66:1787–94. doi: 10.2967/jnumed.124.269297
- 148.** El-Hakim Y, Bake S, Mani KK, Sohrabji F. Impact of intestinal disorders on central and peripheral nervous system diseases. *Neurobiol Dis.* (2022) 165:105627. doi: 10.1016/j.nbd.2022.105627
- 149.** Ma YZ, Cao JX, Zhang YS, Su XM, Jing YH, Gao LP. T cells trafficking into the brain in aging and Alzheimer's disease. *J Neuroimmun Pharmacol.* (2024) 19:47. doi: 10.1007/s11481-024-10147-5
- 150.** Jiang J, Tang B, Wang L, Huo Q, Tan S, Misrani A, et al. Systemic LPS-induced microglial activation results in increased GABAergic tone: A mechanism of protection against neuroinflammation in the medial prefrontal cortex in mice. *Brain Behav Immun.* (2022) 99:53–69. doi: 10.1016/j.bbi.2021.09.017
- 151.** Ying C, Li Y, Wu S, Gao L, Zhu Y, Qian Y, et al. MKK3 K329 mutation attenuates diabetes-associated cognitive dysfunction by blocking the MKK3-RAGE interaction and inhibiting neuroinflammation. *Aging Dis.* (2024) 16:598–618. doi: 10.14336/ad.2024.0222
- 152.** Jo BG, Kim SH, Namgung U. Vagal afferent fibers contribute to the anti-inflammatory reactions by vagus nerve stimulation in concanavalin A model of hepatitis in rats. *Mol Med.* (2020) 26:119. doi: 10.1186/s10020-020-00247-2
- 153.** Hildenborg M, Kåhlin J, Granath F, Schening A, Granström A, Ebberyd A, et al. The neuroimmune response to surgery - an exploratory study of trauma-induced changes in innate immunity and heart rate variability. *Front Immunol.* (2022) 13:911744. doi: 10.3389/fimmu.2022.911744

- 154.** Nieuwland JM, Nutma E, Philippens IHCHM, Böszörményi KP, Remarque EJ, Bakker J, et al. Longitudinal positron emission tomography and postmortem analysis reveals widespread neuroinflammation in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *J Neuroinflamm.* (2023) 20:179. doi: 10.1186/s12974-023-02857-z
- 155.** Lee JS, Sato W, Son CG. Brain-regional characteristics and neuroinflammation in ME/CFS patients from neuroimaging: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* (2024) 23:103484. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103484
- 156.** Han H, Zhao Y, Du J, Wang S, Yang X, Li W, et al. Exercise improves cognitive dysfunction and neuroinflammation in mice through histone H3 lactylation in microglia. *Immun Ageing.* (2023) 20:63. doi: 10.1186/s12979-023-00390-4
- 157.** Xu R, Chen H, Wang Y, Qi H, Chen Y, Dai A, et al. Olfactory bulb microglia activation mediates neuronal pyroptosis in ozone-exposed mice with olfactory and cognitive dysfunction. *J Hazard Mater.* (2025) 485:136901. doi: 10.1016/j.jhazmat.2024.136901
- 158.** Davi F, Iaconis A, Cordaro M, Di Paola R, Fusco R. Nutraceutical strategies for targeting mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases. *Foods.* (2025) 14:9021. doi: 10.3390/foods14132193
- 159.** Belforte N, Agostinone J, Alarcon-Martinez L, Villafranca-Baughman D, Dotigny F, Cueva Vargas JL, et al. AMPK hyperactivation promotes dendrite retraction, synaptic loss, and neuronal dysfunction in glaucoma. *Mol Neurodegener.* (2021) 16:43. doi: 10.1186/s13024-021-00466-z
- 160.** Mahapatra G, Gao Z, Bateman JR3rd, Lockhart SN, Bergstrom J, DeWitt AR, et al. Blood-based bioenergetic profiling reveals differences in mitochondrial function associated with cognitive performance and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* (2023) 19:1466–78. doi: 10.1002/alz.12731
- 161.** You W, Li Y, Liu K, Mi X, Li Y, Guo X, et al. Latest assessment methods for mitochondrial homeostasis in cognitive diseases. *Neural Regener Res.* (2024) 19:754–68. doi: 10.4103/1673-5374.382222
- 162.** Wang S, Liao Z, Zhang Q, Han X, Liu C, Wang J. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: A key frontier for future targeted therapies. *Front Immunol.* (2024) 15:1484373. doi: 10.3389/fimmu.2024.1484373
- 163.** Song Y, Cao H, Zuo C, Gu Z, Huang Y, Miao J, et al. Mitochondrial dysfunction: A fatal blow in depression. *BioMed Pharmacother.* (2023) 167:115652. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115652
- 164.** Steffens DC, Fahed M, Manning KJ, Wang L. The neurobiology of apathy in depression and neurocognitive impairment in older adults: A review of epidemiological, clinical, neuropsychological and biological research. *Transl Psychiatry.* (2022) 12:525. doi: 10.1038/s41398-022-02292-3
- 165.** Hameed R, Bahadur AR, Singh SB, Sher J, Todua M, Moradi LM, et al. Neurological and psychiatric manifestations of long COVID-19 and their [(18)F]FDG PET findings: A review. *Diagnostics (Basel).* (2023) 13:e1122334455. doi: 10.3390/diagnostics13142353
- 166.** Zhou L, Li L, Yang J, Mansuer M, Deng X, Wang Y, et al. TNFAIP3 affects ferroptosis after traumatic brain injury by affecting the deubiquitination and ubiquitination pathways of the HMOX1 protein and ACSL3. *Free Radic Biol Med.* (2025) 228:221–39. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2024.12.048
- 167.** Packer JM, Giammo SG, Wangler LM, Davis AC, Bray CE, Godbout JP. Diffuse traumatic brain injury induced stimulator of interferons (STING) signaling in microglia drives cortical

- neuroinflammation, neuronal dysfunction, and impaired cognition. *J Neuroinflamm.* (2025) 22:128. doi: 10.1186/s12974-025-03451-1
168. Chen YH, Esparza Sanchez M, Hung TI, Tang J, Xu W, Yin J, et al. Glutathionylated DNA adducts accumulate in mitochondrial DNA and are regulated by AP endonuclease 1 and tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2025) 122:e2509312122. doi: 10.1073/pnas.2509312122
 169. Shadab A, Mahjoor M, Abbasi-Kolli M, Afkhami H, Moeinian P, Safdarian AR. Divergent functions of NLRP3 inflammasomes in cancer: A review. *Cell Commun Signal.* (2023) 21:232. doi: 10.1186/s12964-023-01235-9
 170. Jena AB, Dash UC, Duttaroy AK. An in silico investigation on the interactions of curcumin and epigallocatechin-3-gallate with NLRP3 inflammasome complex. *BioMed Pharmacother.* (2022) 156:113890. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113890
 171. Li X, Fang C, Li Y, Xiong X, Xu X, Gu L. Glycolytic reprogramming during microglial polarization in neurological diseases. *Front Immunol.* (2025) 16:1648887. doi: 10.3389/fimmu.2025.1648887
 172. Lei W, Zhuang H, Huang W, Sun J. Neuroinflammation and energy metabolism: A dual perspective on ischemic stroke. *J Transl Med.* (2025) 23:413. doi: 10.1186/s12967-025-06440-3
 173. Han QQ, Le W. NLRP3 inflammasome-mediated neuroinflammation and related mitochondrial impairment in Parkinson's disease. *Neurosci Bull.* (2023) 39:832–44. doi: 10.1007/s12264-023-01023-y
 174. Lu P, Zheng H, Meng H, Liu C, Duan L, Zhang J, et al. Mitochondrial DNA induces nucleus pulposus cell pyroptosis via the TLR9-NF-kappaB-NLRP3 axis. *J Transl Med.* (2023) 21:389. doi: 10.1186/s12967-023-04266-5
 175. Wang L, Li H, Zhao Y, Sun X, Qian M, Shao F, et al. Artemisinin alleviates chronic social defeat stress-induced depressive-like behavior by inhibiting neuroinflammation via the TLR4/MyD88/NF-kappaB/NLRP3 signaling pathway. *Phytother Res.* (2025) 39:5263–81. doi: 10.1002/ptr.70106
 176. Xing C, Yang F, Lin Y, Shan J, Yi X, Ali F, et al. Hexavalent chromium exposure induces intestinal barrier damage via activation of the NF-kappaB signaling pathway and NLRP3 inflammasome in ducks. *Front Immunol.* (2022) 13:952639. doi: 10.3389/fimmu.2022.952639
 177. Wang X, Li X, Zuo X, Liang Z, Ding T, Li K, et al. Photobiomodulation inhibits the activation of neurotoxic microglia and astrocytes by inhibiting Lcn2/JAK2-STAT3 crosstalk after spinal cord injury in male rats. *J Neuroinflamm.* (2021) 18:256. doi: 10.1186/s12974-021-02312-x
 178. Liu K, Liu Z, Liu Z, Ma Z, Jia Y, Deng Y, et al. Manganese-induced PINK1 S-nitrosylation exacerbates nerve cell damage by promoting ZNF746 repression of mitochondrial biogenesis. *Sci Total Environ.* (2023) 863:160985. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.160985
 179. Wasner K, Smajic S, Ghelfi J, Delcambre S, Prada-Medina CA, Knappe E, et al. Parkin deficiency impairs mitochondrial DNA dynamics and propagates inflammation. *Mov Disord.* (2022) 37:1405–15. doi: 10.1002/mds.29025
 180. He D, Xu H, Zhang H, Tang R, Lan Y, Xing R, et al. Disruption of the IL-33-ST2-AKT signaling axis impairs neurodevelopment by inhibiting microglial metabolic adaptation and phagocytic function. *Immunity.* (2022) 55:159–173.e159. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.001
 181. Verdonk C, Ajijola OA, Khalsa SS. Toward a multidisciplinary neurobiology of interoception and mental health. *Curr Opin Neurobiol.* (2025) 94:103084. doi: 10.1016/j.conb.2025.103084

- 182.** Hannestad J, Subramanyam K, Dellagioia N, Planeta-Wilson B, Weinzimmer D, Pittman B, et al. Glucose metabolism in the insula and cingulate is affected by systemic inflammation in humans. *J Nucl Med.* (2012) 53:601–7. doi: 10.2967/jnumed.111.097014
- 183.** Mancini F, Mahajan P, Guttesen AÁV, Onysk J, Scholtes I, Shenker N, et al. Enhanced behavioural and neural sensitivity to punishments in chronic pain and fatigue. *Brain.* (2025) 148:2151–62. doi: 10.1093/brain/awae408
- 184.** Wang J, Sun Y, Liu X, Kang Y, Cao W, Ye J, et al. An antibacterial and anti-oxidant hydrogel containing hyperbranched poly-L-lysine and tea polyphenols accelerates healing of infected wound. *Biomater Adv.* (2024) 157:213755. doi: 10.1016/j.bioadv.2023.213755
- 185.** Mora-Romero B, Capelo-Carrasco N, Pérez-Moreno JJ, Alvarez-Vergara MI, Trujillo-Estrada L, Romero-Molina C, et al. Microglia mitochondrial complex I deficiency during development induces glial dysfunction and early lethality. *Nat Metab.* (2024) 6:1479–91. doi: 10.1038/s42255-024-01081-0
- 186.** Xin J, Zhu B, Wang H, Zhang Y, Sun N, Cao X, et al. Prolonged fluoride exposure induces spatial-memory deficit and hippocampal dysfunction by inhibiting small heat shock protein 22 in mice. *J Hazard Mater.* (2023) 456:131595. doi: 10.1016/j.jhazmat.2023.131595
- 187.** Juni RP, Al-Shama R, Kuster DWD, van der Velden J, Hamer HM, Vervloet MG, et al. Empagliflozin restores chronic kidney disease-induced impairment of endothelial regulation of cardiomyocyte relaxation and contraction. *Kidney Int.* (2021) 99:1088–101. doi: 10.1016/j.kint.2020.12.013
- 188.** Bonzano S, Dallorto E, Bovetti S, Studer M, De Marchis S. Mitochondrial regulation of adult hippocampal neurogenesis: Insights into neurological function and neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Dis.* (2024) 199:106604. doi: 10.1016/j.nbd.2024.106604
- 189.** Tate W, Walker M, Sweetman E, Helliwell A, Peppercorn K, Edgar C, et al. Molecular mechanisms of neuroinflammation in ME/CFS and long COVID to sustain disease and promote relapses. (2022) 13:7810. doi: 10.3389/fneur.2022.877772
- 190.** Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. *J Cereb Blood Flow Metabolism.* (2001) 21:1133–45. doi: 10.1097/00004647-200110000-00001
- 191.** Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD, Weber LA, Paliwal S, Gard T, et al. Allostatic self-efficacy: A metacognitive theory of dyshomeostasis-induced fatigue and depression. *Front Hum Neurosci.* (2016) 10:550. doi: 10.3389/fnhum.2016.00550
- 192.** Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis.* (2014) 29:19–36. doi: 10.1007/s11011-013-9435-x
- 193.** Khalsa SS, Adolphs R, Cameron OG, Critchley HD, Mayeli A. Interoception and mental health: A roadmap. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* (2018) 3:501–13. doi: 10.1016/j.bpsc.2017.12.004