

Forskningsglimt fra IACFS/ME - konferansen

Ottawa, 22.-25. september 2011

Eva Stormorken
Spesialsykepleier, Kandidat i sykepleievitenskap
Stipendiat ved UIO

Norges ME-forening

Likemannsseminar

Thon Hotel Vettre, Asker
Lørdag 29. oktober 2011

©

IACFS/ME Biennial Conference

Translating Evidence into Practice

September 22-25, 2011 • Ottawa, Ontario, Canada

Vertskap for konferansen



Lydia Neilson



Naturlig historie for barn – Hva opplevde barn var viktig?

Studie med oppfølging av barn gjennom 12 år v/ K. Rowe (1)

- Å kunne mestringsstrategier/hvordan håndtere ME
- Få assistanse fra skolen
- Bli trodd på og oppleve støtte
- Ha noe kontroll over situasjonen
- Ha sykdomskunnskap
- Kunne håndtere symptomer
- Kontakt med andre ME-barn –
da følte de seg ikke så alene med sykdommen

Hva opplevde barn problematisk?

(Rowe) (2)

- Ikke å bli trodd
- Å få sen diagnose
- At skolen ikke la forholdende godt nok til rette
- Familie/venner som hele tiden tilbød råd/"kurer"
- "Folk som forteller meg at trening vil fikse det. Jeg elsker sport, dersom jeg var i stand til å drive med det, ville jeg gjort det."

Hva mente barna kunne vært gjort bedre? (Rowe) (3)

- Burde ha fått tidligere diagnose
- Utdanningsmyndighetene må være mer fleksible
- "Ikke å bli fortalt at jeg snart ville bli bra"
- At de får lært aktivitetstilpasning bedre – det var for mange "opp- og nedturer" før de lærte seg prinsippene
- Bedre tilgang til støttegrupper
- Færre legebesøk
- Færre besøk til legene ved Royal Children's Hospital

Hvordan gikk det med barna? (Rowe) (4)

- Prognose
 - Gj.snittlig varighet: 5 år (variasjon 1-15 år)
 - Etter 5 år rapporterte 60% at de hadde kommet seg
 - Etter 12 år hadde 88% kommet seg
 - Ca 1/3 måtte fortsatt ta hensyn til aktivitetsnivå
 - < 5% verken jobbet/studerte full tid
 - Det gikk greit for dem om hadde giftet seg og fått barn
- 90% hadde fullført/skulle fullføre utdanning høyere enn videregående skole

Prediktorer for utkomme (Rowe) (5)

- Best prediktor for funksjonelt resultat (enten de ble friske eller ikke) var et løpende forhold til skole/utdanning
- Oppmerksomhet mot sosial tilknytning er svært viktig for ungdommers sosiale læring – skolegang kan tas igjen senere, ikke den sosiale læringen
- For mange unge utgjorde sportslige aktiviteter deres sosiale nettverk – for de mindre alvorlig rammede var denne kontakten viktigere enn full skolegang
- Det mest anstrengende var forhandlinger med skole/utdanningsmyndigheter

Barna - Konklusjon (Rowe) (6)

- 60% var tilfredse med håndteringen
- "Jeg skulle vært mer mottakelig for emosjonelle anliggender (var trolig ikke mottakelig allikevel)"
- Å kunne strategier for å håndtere sykdommen viktig
- Fortsettelse av skolegang (fra sosial deltakelse – kun få timer – til økende skoledeltakelse som tok hensyn til sykdomsgraden)
- Fleksibilitet i utdanningssystemet var svært viktig

Barna

- Barna må ikke presses til skolegang om de blir dårligere
- Det er behov for tilrettelagt undervisning – på skole eller hjemme
- De aller sykeste må ut av all skolegang til de blir bra nok til å starte svært forsiktig – ingen vet hvor lang tid det vil ta
- Start med det viktigste – korte sosiale besøk på skolen for å opprettholde kontakten med jevnaldrende
- Senere kan tilrettelagt skolegang forsiktig startes opp

Epidemiologisk langtidsstudie (Jason et al, 2011) (1)

- Langtidsoppfølging over ca 15 år
- 213 voksne pas med ulike grader av utmattelse
- Populasjonsutvalg (Chicago)
- 67% tilfredsstilte fortsatt diagnosekriteriene (Fukuda)
- Noen av dem som hadde idiopatisk (uforklart) kronisk utmattelse (ICF) utviklet full ME/CFS
- Halvparten av dem som etter 15 år ikke lenger tilfredsstilte ME/CFS-kriteriene, hadde fortsatt utmattelse (ICF)
- Tyder på en bevegelse inn og ut av CFS over tid

En naturlig sykdomsforløp hos voksne med ME/utmattelse (langtidsstudien)

(Jason et al, 2011) (2)

- CDC – Reeves og bruk av hans empiriske kriterier (2005) viser at forekomsten av CFS har økt betydelig de siste år
- Jason et al (2011) viste det motsatte: Antall ME/CFS-tilfeller har vært stabilt over det siste tiåret
- Jason viste at nøkkelkomponentene ved ME er:
 - Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse og symptomøkning
 - Ikke-gjenoppfriskende søvn
 - Svekket hukommelse og konsentrasjonsvansker

Ergospirometri - Direkte måling av hjerte-/lungekapasitet

En arbeidsbelastning (sykkeltest) med samtidig måling av oksygenopptak (VO_2), utskilt karbondioksid (VCO_2) og ventilasjon



http://www.akumed.no/Produkter/Hjerte/Om_hjerte_lunge_testing/1609/Om_hjerte-lungetesting.pdf

Aerobisk/anaerobisk (dr. Snell) (1)

- Aerobisk forbrenning – oksygen tilføres cellene for å produsere energi (ATP) i mitokondriene (cellenes kraftverk)
- Anaerobisk forbrenning – ingen oksygen tilføres. Det fører til økt dannelse av melkesyre (laktat) i musklene; en form for mindre effektiv forbrenning
- Anaerobisk terskel (AT): Den høyeste arbeidsbelastning en person kan tåle og fortsatt ha stabilt melkesyrenivå i blodet. AT kalles også for melkesyreterskel

Kvantifisering av aerobisk kapasitet (Snell) (2)

VO2Max

- Maksimal mengde oksygen som systemet kan levere og forbrenne under maksimal eller utmattende trening
- Også kalt maksimalt oksygenforbruk
- Målt verdi:
Antall ml O₂ x 1 minutt x kg kroppsvekt
- Verdien viser personens kapasitet mht utholdenhetstrening
- Knyttet til aerobisk kondisjon

Anaerobisk terskel

- Mengden oksygen som tilføres forbrenningen er ikke tilstrekkelig i forhold til det som kreves av musklene
- Energiforbruket overgår aerobisk (O₂-tilførsel) energiproduksjon og må suppleres med anaerobiske mekanismer

VO₂max og anaerobisk terskel (AT) kan måles på 2 måter (dr. Snell) (3)

- 1) Indirekte estimering ved hjelp av registrering av pulsfrekvens eller når utmattelsen inntreffer mens treningsbelastningen øker – og man beregner VO₂max og AT ut fra studiepopulasjoner
- 2) Direkte målt under økende treningsbelastning
 - Gassutveksling måles (O₂ og CO₂)
 - Måling av melkesyre (laktat) i blodet
 - → Absolutt beste og mest objektive måte å måle på
- Måling / gjentakelse av testen bør gjøres med 24 timers mellomrom – da vises funksjonssvikten

Eksempler på indirekte måling av VO₂max og AT (Snell) (4)

- Cooper-test (kondisjonstest) – løpslengde på 12 min
 - <http://no.wikipedia.org/wiki/Cooper-test>
 - Eks: Kvinner 30-39 år
 - Meget god: > 2,5 km / God: 2 – 2,5 km
 - Dårlig: 1,4 – 1,7 km / Veldig dårlig: < 1,4 km
- Anvendt tid på å gå/løpe 2,4 km / Gangavstand på 6 minutter
- Rockport Fitness Walking Test
 - <http://www.brianmac.co.uk/rockport.htm>
- Maksimalt oksygenopptak er et objektivt mål på hjerte-/lungefunksjon (Taylor, Buskirk, Henchel, 1955)

Ergospirometri – direkte måling av VO₂max og AT

(hjerter-/lungetesting) (Snell) (5)



- Ved å presse kroppen med en slik test, avdekkes avvik som ikke fremkommer når kroppen er i hvile
- Avdekker mekanismer som ligger til grunn for ME-pasienters treningsintoleranse
- Gir mulighet for pålitelig tolkning av resultater
- Testen kan objektivt dokumentere PEM hos ME-pas
- Testing med gassutveksling er absolutt den mest presise, objektive testen
- Resultater kan sammenliknes med friske personer og andre sykdomsgrupper

Forkortelser som brukes ved ergospirometri

CPET	Maksimal hjerter-/lungetesting på ergometersykel
HRmax	Maksimal pulsfrekvens (HR = hjerterfrekvens)
VO ₂ max	Maksimalt oksygenforbruk
Wmax	Maksimal arbeidsbelastning
AT	Anaerobisk terskel
ATwork	Arbeidsbelastning ved anaerobisk terskel
RER	Respiratorisk utvekslingsratio – objektiv indikator for substratbruk og personens anstrengelsesgrad under testen
VT	Ventilasjonsterskel (ikke klarer å puste fortere)
RPE	Rangering av subjektivt opplevd anstrengelse (f. eks. hvert minutt)
RPEVT	Rangering av subjektivt opplevd anstrengelse ved ventilasjonsterskel

Treningstest – en objektiv markør

Dr. C. Snell, Pacific lab (7)

- Bakgrunn: ME-pasientene krasjer etter trening
- O₂max blir nedsatt etter trening
- Terskelen for når skiftet fra aerob (med oksygen) til anaerob (uten oksygen) forbrenning senkes etter trening
- Genespresjon hos ME-pas etter trening – ikke hos friske
- Pas tilstand forverres som følge av testingen:
 - Før trening – mild grad
 - Etter test dag 1 – moderat grad
 - Etter test dag 2 – alvorlig grad
- Man forstår enda ikke hvorfor PEM oppstår
- Hvorfor / hva er det som skjer?
 - Blir enzymene unormale?
 - Produserer kroppen for mye melkesyre (laktat)?
- Er det svikt i tilførselen av oksygen?
 - Transport av oksygen?
 - Oksygen inn i cellene?

Professor Betsy Keller

Ithaca College, New York (1)



- Studiens mål:
 - Kvantifisering av treningseffekt på fatigue / funksjonell kapasitet
- Måle effekten av anstrengelsesutløst forverring (PEM)
- PEM skal presses frem ved økende treningsbelastning
- Pas gjennomgikk max test på ergometersykel (dag 1)
- Samme test etter 24 timer (dag 2)
- Målinger av: VO₂max, pulsmax, AT, max arbeidsbelastning, ventilasjon-frekvens (RER)
- RER (respiratory exchange rate) = objektiv indikator av substratforbruk og personens anstrengelse under treningstesten (om de gir alt de har eller ikke – f. eks. simulerer at de er dårligere enn de er)

ADL og IADL

- ADL = aktiviteter i dagliglivet
 - Vanlige aktiviteter som folk gjør hver dag uten å behøve assistanse. Grunnleggende aktiviteter:
 - Egenomsorg som å spise, dusje/bade, kle på seg, gå på toalettet uten hjelp, forflytte seg selv og ha kontroll over tarm- og blære funksjonen
- IADL = instrumentelle aktiviteter i dagliglivet
 - En rekke funksjoner som er nødvendig for å leve et selvstendig, uavhengig liv:
 - Handle mat og andre nødvendige varer, lage mat, vaske tøy, gjøre rent, ordne med egne medisiner, bruke telefonen

METS (metabolske ekvivalenter for fysiske aktiviteter) ⁽¹⁾

- Et fysiologisk begrep som uttrykker energikostnaden for fysiske aktiviteter ganger med metabolsk verdi i hvile
- Definert som ratio (forholdet) mellom metabolsk rate (verdi for energiforbruk) under en spesifikk fysisk aktivitet i forhold til referanseverdi for hvile
- Referanseverdi i hvile: $3,5 \text{ ml O}_2 \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$
 - Eller: $1 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{time}^{-1}$
 - Eller: $4,184 \text{ kJ} \times \text{kg}^{-1} \times \text{time}^{-1}$

METS (metabolske ekvivalenter for fysiske aktiviteter) ⁽²⁾

- METS brukes som et praktisk redskap for å uttrykke intensitet og energiforbruk for fysiske aktiviteter på en måte som kan brukes til sammenlikning av personer med ulik vekt
- Faktisk energiforbruk (i kalorier eller joules) under fysisk aktivitet vil variere ut fra kroppsmassen
 - Derfor vil energikostnaden for personer med ulik vekt være forskjellig
- Referanseverdi for 1 MET = $1 \text{ kcal} \times \text{kg}^{-1} \times \text{time}^{-1}$
 - Metabolsk verdi i hvile for gjennomsnittsmennesket

METS (metabolske ekvivalenter for fysiske aktiviteter) ⁽³⁾

- METS-verdier (energikostnader) for ulike aktiviteter:
 - METS = 0,9 under søvn
 - METS = 1 hvile – sitte stille
 - METS = 2 gå i sakte fart (3 km/t)
 - METS = 18 løping i en fart av 17,5 km/t
- METS-verdier for ulike fysiske aktiviteter gir en grov indikasjon på intensiteten på aktivitetene (arbeidsrelaterte eller trening)
- METS er et indekstall, ikke en enhet for energi
 - METS = 2 (gå sakte) betyr at det brukes dobbelt så mye energi enn ved METS = 1 (hvile/sitte stille)

METS-verdier og fysiske aktiviteter

METS	Hoved-overskrift	Spesifikke aktiviteter
7,5	Husarbeid	Bære handlevarer opp trappen
4,0	Hagearbeid – annet arbeid	Tungt hagearbeid, rake plen, lusing, male, moderat gårdsarbeid
3,8	Husarbeid	Rengjøring, feiing, langsom & moderat anstrengelse
3,3	Husarbeid	Rengjøring, feiing av tepper, gulv, annet
2,3	Husarbeid	Rengjøring, feiing, langsom & lett anstrengelse
1,8	Husarbeid	Stryke klær
1,8	Husarbeid	Sitter/urolig med bena føtter
1,3	Inaktivitet	Sitte stille/se på tv
0,9	Inaktivitet	Søvn

Resultater

(Keller) (1)

Stevens



- Staci Stevens Test-Retest Protokoll - brukes ved vurdering av uførhet i USA
- Ingen vesentlig forskjell mellom friske og ME-pas v/ 1 test
- Vesentlig reduksjon fra test dag 1 til test dag 2 (24 timer):
 - VO₂max falt 13,5%
 - Makspuls sank 8 slag pr min
 - Anaerobisk terskel (AT) falt 18,8%
 - Max arbeidskapasitet falt 9,4%
 - Arbeidsbelastning ved AT falt 17,3%
 - Signifikante forskjeller i verdier mellom friske og ME-pas
- Ingen endring i RER – dvs. indikasjon på at ME-pas anstrengte seg maksimalt og at verdiene var sammenliknbare for dag 1 og 2

Resultat av PEM (postexertional malaise) (Keller)

- Reduksjon i maks funksjonell kapasitet med mer enn 13% til under 5 MET – dvs. til et nivå som ligger på eller lavere enn det som kreves for å utføre mange jobbrelaterte og IADL-aktiviteter
- Senket anaerobisk terskel til < 3 MET
 - Tilsvarende lett – moderat gange eller rolige aktiviteter (stillesittende/bedagelige)
- Utføring av bedagelige ADL- og IADL-aktiviteter krever en energiproduksjon via anaerobiske prosesser som ytterligere vil bidra til PEM og forverre ME-symptomer
- Siden mange ADL-aktiviteter faller innenfor området 3-5 MET, vil ME-pas få økte symptomer bare ved å fullføre normale, daglige aktiviteter

Anstrengelsesutløst forverring (PEM) (PEM – post-exertional malaise) fører til

- Hos friske er VO₂max meget reproducerbar over dager og måneder (oppnår samme verdier ved senere målinger) med et avvik på $\leq 6\%$
- Forventede verdier: Variasjon mellom test dag 1 og test dag 2 på $2 \pm 1,29 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{min}$
- Resultat hos ME-pas: Reduksjon på $2,9 \text{ ml} \times \text{kg} \times \text{min}$
- Funksjonell kapasitet etter test dag 2 er mindre enn det som kreves for mange yrker og ADL-aktiviteter
- Vesentlig (sign.) forskjell mellom friske og ME-syke ved test dag 2

Funn hos ME-pasienter (Keller)

- Mange ME-pas fungerer på lavt nivå (2-3 MET) ved anaerobisk terskel (AT)
- Det kreves 1,3 MET kun for å sitte oppreist
- 1,8 MET for å sitte og skrive/lese
- 3 MET for å rusle rolig på et kjøpesenter
- De fleste aktivitetene i dagliglivet krever minst 3-5 MET, noe som forklarer hvorfor ME-pas strever med å holde hjemmet i orden
- PEM blir objektivt dokumentert ved ergospiometri

Oppsummering (Keller)

- PEM førte til nedsatt maksimal funksjonell kapasitet med mer enn 13% - dvs. < 5 METS – et nivå lik eller under det som kreves ved mange jobbaktiviteter og IADL
- PEM førte til nedsatt AT til < 3 MET – lett eller moderat gange – et nivå på flere aktiviteter som av mange betraktes som sedate/bedagelige av natur
- Å utføre oppgaver som bedagelige ADL- og IADL-aktiviteter for ME-pas krever en energi-produksjon som går over i anaerobisk tilstand som ytterligere vil bidra til økende PEM og symptomforverring
- Mange daglige aktiviteter faller innenfor 3-5 MET, derfor vil ME-pas få symptomøkning assosiert med PEM kun ved å utføre normale daglige aktiviteter

Har ME-pasienter evne til korrekt å vurdere graden av anstrengelse? (Larson et al) (1)

- Bakgrunn:
 - Aktivitetsavpasning er hjørnesteinen for rehabilitering ved ME
 - Optimale kriterier for aktivitetsavpasning er uavklart
- Hypotese: ME-pas kan ha en nedsatt evne til selv å vurdere "riktig" anstrengelsesgrad – derfor ble sammenhengen mellom subjektiv utmattelsesopplevelse og objektive indikatorer for fysiske anstrengelser testet v/max ergospiometri dag 1 og 2
- Utvalg: 16 ME-pas + 14 alders-/kjønns matchede, sedate personer ble testet

Har ME-pas evne til korrekt å vurdere anstrengelsesgrad? (Larson et al) (2)

- Resultat: Alle deltakere tilfredsstilte standardkriterier for maksimal ytelse under begge testene
- Makspuls vesentlig lavere hos ME-pas begge dager
- Puls v/ pusteterskel var vesentlig lavere hos ME-pas enn hos friske personer begge dager
- Subjektiv bedømmelse av maks anstrengelsesgrad var vesentlige (sign.) større hos ME-pas begge dager
- RPEVT – opplevd utmattelse ved maks pustefrekvens også vesentlig (sign.) høyere begge dager

Vurderingsevnen hos ME-pas ikke svekket (Larson et al) (3)

- Pulsfrekvens og subjektiv bedømmelse av anstrengelse hadde en moderat til signifikant sammenheng
- Konklusjon: ME-pas vurderte anstrengelsen vesentlig høyere enn kontrollpersonene på begge testene (dag 1 og 2 – med 24 timers mellomrom)
- Pulsfrekvens og opplevd subjektiv anstrengelse hadde en vesentlig (sign.) sammenheng både hos ME-pas og kontroller
- Den signifikante sammenhengen mellom pulsfrekvens og subjektiv opplevd anstrengelse indikerer at ME-pas oppfatter den fysiske anstrengelsen riktig og at man kan stole på pasientenes egne vurderinger av anstrengelsesgrad ved aktivitetsavpasning

Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial

P D White, K A Goldsmith, A L Johnson, L Potts, R Walwyn, J C DeCraze, H L Baber, M Burgess, L V Clark, D L Cox, J Brinton, B J Angus, G Murphy, M Murphy, H O'Dowd, D Wills, P McCrone, T Chalker, M Sharpe, on behalf of the PACE trial management group

Dr. Snells vurdering av PACE Trial (110 deltakere)

- Gangdistanse gj.sn. **før** GET: 312 meter på 6 minutter
- Gangdistanse gj.sn. **etter** GET - 52 uker: 379 meter
- Ganghastigheten økte fra 3,1 til 3,8 km/t
- Etter 1 års GET-trening var ganglengde økt 21%
- Imponerende? Ikke når gangaktiviteten etter 1 års innsats tilsvarer 2 MET – Iflg. New York Heart Association (NYHA) er dette i klassen for alvorlig invalidiserte personer!!
- Snells konklusjon om GET i Pace Trial: Latterlig & Gir ingen mening

Kunnskap om ME/CFS undersøkt hos amerikanske leger/helsepersonell (Unger v/ CDC)

- Flere leger kan mer om CFS nå enn før
- Mer enn 1 av 3 har stilt diagnosen
- Leger synes diagnose og behandling er utfordrende pga ulike diagnostiske prosesser
- Klinikere, som har mer erfaring med å stille diagnosen, har bedre holdninger overfor CFS
- Leger oppgir tre hovedkilder for informasjonsinnhenting: 1) vitenskapelige tidsskrifter 2) internett 3) meritterende fagkurser

Hva betyr endringer i genekspresjon ved ME? (dr. Bateman for dr Light)

- Unormalt mønster for en del gener i forhold til om de er "skrudd på eller av" - sett i forhold til friske
- Hvorfor er det slik? Vi vet ikke.
- Endringer i genekspresjon kan knyttes til genetiske forhold eller til forhold i miljøet
- Teori om årsaker til endringer i genekspresjon:
 - Ulike typer virus
 - Skader
 - Stress
 - Gifter
 - Allergener

Genekspresjon som biomarkør?

(Bateman) (2)

- Mål: Kan genekspresjon etter anstrengelse være potensielle biomarkører som skiller CFS og FM?
- Utvalg: 48 rene CFS og CFS+FM og 49 friske kontroller
- Metode:
 - Moderat trening + blodprøver (før + 30 min, 8 – 24 – 48 timer etterpå)
 - Visuell analog skala for måling av utmattelse og smerter før + etter
- Resultat:
 - Ingen endringer i genekspresjon hos friske
 - Minst 2 subgrupper av CFS-pas kunne identifiseres
 - Økning av 4 gener etter trening kan være en biomarkør

Hjernebilledundersøkelser

(dr. Treasaden) (1)

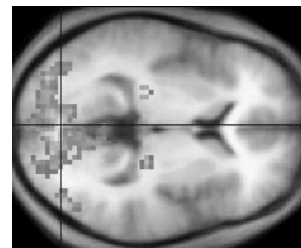
- Vevsstruktur i hjernen
 - CT + MR
- Nevronale signaler
 - EEG, MEG (magnetisk resonansencefalografi), fremkalte responser
- Lokal oksygen (O₂) og glukosemetabolisme
 - PET
- Fosfor + ATP metabolisme
 - MRS (magnetisk resonans spektroskopi)

Hjernebilledundersøkelser (Treasaden) (2)

- Lokal blodgjennomstrømning
 - fMR (funksjonell MR) – måler kognitiv funksjon
 - SPECT-skanning – måler blodsirkulasjon
 - PET-skanning – måler på kjemisk nivå
 - Infrarød spektroskopi
- Nevrotransmitter transmisjon (kjemisk nivå)
 - SPECT-skanning
 - PET-skanning
 - MRS (magnetisk resonansspektroskopi)
- Voxelbasert morfometri (VBM) – identifiserer "avvikende" områder
 - Relativt ny type undersøkelse

Voxelbasert morfometrisk 3T MR undersøkelse (dr. Treasaden) (3)

- Lokal gjennomblødning
- Nevrotransmitter transmisjon
- Voxelbasert morfometri er en høyoppløselig MR-undersøkelse
- Kan undersøke regionalt hjernevolum eller vevskonsentrasjoner
- Kan oppdage små endringer
- Brukt på grå hjernesubstans i denne studien



Konklusjon – billedfunn ved ME

(dr. Treasaden (4))

- Det foreligger tydelige strukturelle endringer i hjernen ved ME
- Disse nevroanatomiske endringene henger sammen med:
 - Svekket hukommelse
 - Små avvik i visuell bearbeiding
 - Uoverensstemmelse mellom viljestyrte handlinger og etterfølgende bevegelser
- Funnene går sterkt i favør av at det foreligger en biologisk basis for ME
- Mer forskning er nødvendig

Aldosteron-studie

(dr. Boneva) (1)

- En undergruppe ME-pasienter har lavt basalnivå av hormonet aldosteron (prod i binyrene + regulerer mengden elektrolytter: Na, K, Cl etc.)
- Funn tyder på sykdomsfremkallende mekanismer som kan forklare det lave blodvolumet og lave minuttvolumet (antall liter pr. min som pumpes ut fra hjertet) hos noen ME-pas
- Personer med ME, særlig dem som har symptomer på lavt blodvolum og/eller ortostatisk intoleranse kan trenge å få målt mengden av aldosteron og renin (enzym produsert i nyrene – øker blodtrykket)

Basalgangliene (dr. Miller) (1)

- Basalgangliene (BG) er en samling kjerner i hvit hjernesubstans – regulerer hvilke bevegelsessignaler som får lov til å komme fra hjernebarken til muskelnervecellene
- Nedsatt aktivitet (skade) i basalgangliene er forbundet med økt utmattelse – typisk ved Parkinson og MS
- Skader i BG fører ofte til alvorlig utmattelse og nedsatt/treghet i viljestyrte bevegelser (akinesia)
- BGs viktigste nevralt valuta er dopamin, et signalstoff/nevrotansmitter som aktiverer reseptorer i hjernen (en potent psykomotorisk stimulant som øker blodtrykk og puls)

Basalgangliene (2)

- Basalgangliene (BG) er sårbare for effekter av proinflammatoriske cytokiner
 - BG er målorgan for virusinfeksjoner som HIV/AIDS
 - Påvist høy ekspresjon av cytokiner og deres reseptorer
- Fatigue kan være en tilpasningsprosess (adaptasjon) ved invasjon av virus og inflammasjon – ressursene i BG omdisponeres for at energien kan brukes i bekjempelsen av infeksjon og sårtilheling
- Fatigue er en uunnværlig bioalarm som skal sikre at kroppen ikke havner i en totalt utmattet tilstand som følge av store belastninger og overarbeid (Tajima et al, 2010)

Basalgangliene ⁽³⁾

- BG er strukturer under hjernebarken og er involvert ved motoriske aktiviteter og motivasjon
- ME knyttet til nedsatt nevralt aktivitet i BG vist ved testing der pas skulle delta i et spill (tap/vinn)
- Nedsatt aktivering i globus pallidus og caudate var assosiert med økt fatigue-nivå
- Data tyder på at cytokiner og endringer i dopaminmetabolismen spiller en rolle
- Behandling: Mot inflammasjon og/eller dopamin-metabolisme – kan redusere fatigue hos noen ME-pas

Undersøkelse av regional gjennomblødning i hjernen ^(Dyke PhD et al)

- Undersøkelse: Arterial Spin Labeling MRI (voxel)
- Tidligere funn: Økt laktatmengde i hjernen v/ ME/CFS
- Hypotese: ↑ laktat skyldes oksidativt stress – en sekundær funksjonsforstyrrelse i mitokondriene og/eller nedsatt blodgjennomstrømning i hjernen
- Funn av regional gjennomblødning hos 14 ME-pas ble sammenliknet med 13 deprimerte og 13 friske
- Vesentlig (sign) ↓ regional gjennomblødning ^(venstre, fremre cingulate cortex, høyre lingual region) v/ME
- ❖ Sannsynlig global nedsatt blodstrøm + økt laktat - men større studier er nødvendig

Nedsatt aktivering i basalgangliene ved ME/CFS er assosiert med økt utmattelse?

(Miller et al) (1)

- ↓ BG-aktivitet ved flere neurologiske sykdommer
- BGene sårbare for effekten av proinflammatoriske cytokiner
- ME-symptomer som tyder på ↓ BG-aktivitet
 - Langsom motorisk aktivitet ved nevrokognitiv testing som igjen er forbundet med utmattelse + immunaktivering (cytokiner og deres reseptorer) ↑
- Hypotesetesting: Funksjonell MR-studie + matchede kontroller, CDC kriterier, 18 pas + 41 friske

Nedsatt basalganglieaktivering

(Miller et al) (2)

- Kognitiv oppgave under fMR-undersøkelsen: Pengespill som handlet om tap/vinn
 - Gevinst vil normalt føre til aktivering av basalganglie-regionen
- ME/CFS-pas hadde vesentlig (sign.) nedsatt aktivering (i høyre caudate og høyre globus pallidus) sammenliknet med friske
- Nedsatt aktivering (i høyre globus pallidus) var sign. forbundet med økt mental utmattelse, generell utmattelse og nedsatt aktivitet (målt v/ Multidimensional Fatigue Inventory (MFI))
- Ingen slik sammenheng hos friske
- ↓ BG-aktivering kan utløse utmattelsessymptomer v/ME

Interaksjon mellom selvet og sykdomsrelatert kognitiv bearbeiding i høyre, fremre insula i hjernen hos ME-pas (Miller et al) (1)

- Bakgrunn: ME-symptomer kan delvis tyde på at de er knyttet til endrede kognitive eller pre-kognitive prosesser i sentralnervesystemet
- Mål: Undersøke hvilke nevralt faktorer som fører til endring av kroppens oppfatning av indre kroppssignaler og selvet (ens oppfatning av seg selv/identitet)
- Utvalg: 21 ME-pas (Fukuda) og 42 personer uten utmattelse

Interoseptivt sanseapparat (Miller) (2)

- Høyre, fremre insula antas å spille en rolle ved interoseptiv bearbeiding og bevissthet
- Det interoseptive sansesystemet er organismens sanseoppfatning av egen tilstand via aktivisering av interoseptorer i nervesystemet (kroppens signalsystem knyttet til hva som skjer inne i kroppen – i motsetning til signaler som kommer utenfra)
- Interoseptiv bearbeiding handler om at kroppens egne signaler gir beskjed om hvordan kroppens indre har det; signalene blir tolket og prosessuert av hjernen (i amygdala/høyre insula)

Interaksjon mellom selvet og sykdomsrelatert kognitiv bearbeiding (Miller) (3)

- Metode: Funksjonell MR (fMR) for å undersøke hjernens respons på selvet og sykdomsrelatert semantisk informasjon
- Kognitiv oppgave under fMR-undersøkelsen:
 - Semantisk oppgave: Visuell presentasjon av korte setninger som deltakerne skulle svare på
 - Fire faktorer ble vurdert:
 - 1) Spm. om selvet: ja/nei
 - 2) Spm. relatert til sykdommen: ja/nei
 - 3) Spm. om valens (ladet informasjon): negativ/positiv
 - 4) Responstid på spørsmålene
- Vurderte effekten av kognitiv bearbeiding av selv-relatert vs. ikke-selv relatert semantisk informasjon

Selvet og sykdom - Resultater (Miller) (4)

- 1) ME-pas & ikke-utmattede personer:
 - Insula-respons på setninger relatert til selvet minket sett i forhold til respons på ikke-selv-relaterte spørsmål
- 2) ME & ikke-utmattede:
 - Insula-respons på ikke-selv-relaterte spørsmål skilte seg ikke fra sykdoms-relatert spørsmål
- 3) Kun hos ME-pas:
 - Insula-responsen på selv-relaterte kontra sykdoms-relaterte spørsmål var større enn for selv-relaterte kontra ikke-sykdomsrelaterte spørsmål

Selvet og sykdom - Konklusjon

(Miller) (5)

- Tydelig forskjell (sign.) mellom ME-pas og ikke-utmattede
 - Aktiveringsgrad i insula
 - Reaksjonstid på spørsmålene
- Selvet er en mangefasettert konstruksjon som delvis bygger på interoepsjon (monitorering av indre fysiologi og konsekvenser av ytre stimuli) via områder i hjernen (fremre insular cortex) ved at subjektive følelser oppfattes
- Funn tyder på at ME-pasientenes responser viser en økt mental belastning eller en kognitiv konflikt med mellom semantiske dimensjoner av selvet og sykdommen

Selvet og sykdom - Konklusjon

(Miller) (6)

- Evidens for:
 - 1) En reell endring i kroppsphysiologi som ligger til grunn for ME-symptomene - observert endring i insula-respons reflekterer den (normale) kognitive og pre-kognitive ervervelse av et unormalt fysiologisk landskap i kroppen
 - Eller
 - 2) At det faktiske interoceptive landskapet er ervervet kognitivt og pre-kognitivt på en endret måte hos ME-pas – noe som fører til at normale kroppslige signaler knyttet til fatigue får en fremtredende plass

Forskjellige proteomiske mønstre i spinalvæsken hos ME-pas (Baraniuk et al) (1)

- Proteiner i spinalvæsken danner dets proteom (= sett av proteiner)
- Dersom forstyrrelser i sentralnervesystemet bidrar til sykdomsmekanismene ved ME, bør proteomene hos ME-pas skille seg fra det som ses hos friske
- Om ME er en homogen (ensartet) sykdom, bør proteinmønsteret være likt hos alle ME-pas
- Hvis ME er en heterogen (uensartet) sykdom, kan man kanskje finne subgrupper av ME-pas

Forskjellige proteomiske mønstre i spinalvæsken hos ME-pas (Baraniuk et al) (2)

- Utvalg: 59 ME-pas (Fukuda kriterier) + 18 friske
- Metode:
 - Spinalpunksjon
 - Undersøkelse av spinalvæsken v/ massespektroskopi
 - Skjema for vurdering av utmattelse (CFS Severity Score)
- CFS Severity Score (CFS-SS) gradering (spørreskjema):
 - 0) ingen 1) triviell 2) mild 3) moderat 4) alvorlig
- Inndelt i grupper ut fra CFS-SS (hierarkiske klynger):
 - 4 fremtredende subgrupper

Forskjellige proteomiske mønstre i spinalvæsken hos ME-pas (Baraniuk et al) (2)

- Resultat: Fenotyper (ulike karaktertyper) av ME ble definert ved inndeling i grupper ihht skåring på CFS-SS
- Gruppene var knyttet til vesentlig (sign.) forskjellige proteinpaneler
- De 4 gruppene tyder på at det finnes minst 4 distinkte patofysiologiske (sykelige fysiologiske avvik fra normalen) tilstander
- Faktorer som kan føre til et større antall proteiner i (berike) hjernen, inkluderer hjerneskade der det strømmer proteiner inn i spinalvæsken + nedsatt plasmautveksling gjennom blod-hjerne-barrieren

Sykdomsutvikling av kronisk enterovirusinfeksjon – in vitro/in vivo studier av infisert vev i magesekken (Chia & Chia) (1)

- Bakgrunn:
 - Enterovirus (EV) implisert i sykdomsutviklingen
 - Basis for om virus forblir i magevev er ikke klarlagt
- EV kan finnes i muskulatur hos infiserte folk og mus
 - Utvalg: 132 ME-pas + SCID-mus
- Metode:
 - Biopsi av magevev fra ME-pas undersøkt for EV protein
 - Biopsivev fra ME-pas ble injisert i mus som ble ofret 3-4 uker etterpå – organer ble deretter undersøkt
- Funn: Enterovirus både hos ME-pas og mus (i milten)

Forskningsfunn av Ekua Brenu Bond University, Australia

- Vaksiner kan spille en rolle i sykdomsutviklingen ved ME
- Cytokinprofilen endres under sykdomsforløpet
- En svekket drepecellefunksjon (NK) ved ME som kan relateres til endringer i cytokiner og lytiske proteiner (gjør at cellen oppløses)
- Avvik i genekspresjon knyttet til graviditetsprosessen
- Endringer i miRNA-ekspresjon i cytotoksiske celler (NK-celler og CD8+T-celler som dreper f. eks. virusinfiserte celler)
→ tyder på at disse cellene fungerer dårlig og ikke får gjort jobben ved infeksjon og autoimmunitet
- Nedsatt immunfunksjon ved ME – underbygger NK-celle cytotoksisk funksjon som potensiell biomarkør

Andre forskningsglimt

- Katz: Kunne ikke bekrefte nedsatt drepecelle-funksjon hos unge med CFS utløst av mononukleose (kyssesyke)
- Broderick: Observerte forskjeller i cytokin-ekspresjon er konsistente med endret metabolsk aktivitet i sirkulerende lymfocytter hos postinfeksiøse ME-pas
- Murovska: Høy frekvens av aktiv HHV-6, HHV-7 og B19 infeksjon, eller i kombinasjon, tyder på at hver enkelt av disse immunmodulerende virusene kan være triggerfaktorer for utvikling av ME. Sammenhengen mellom høy frekvens av ko-infeksjoner og distinkte symptomtyper viser at slike virusinfeksjoner må undersøkes for å definere subgrupper av ME-pas

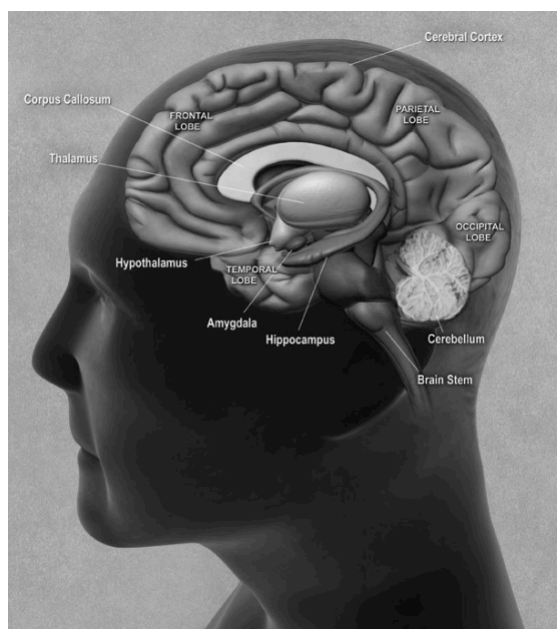


Glimt fra ME-foreningens konferanse:

Internasjonal konferanse om
Myalgisk Encefalopati (ME)
- klinikk, funn og nyere forskning

Scandic Edderkoppen

Oslo, 18. oktober 2011



Kognitiv funksjon ved ME (Lange) (1)

- Kognitiv funksjonsforstyrrelse har relevans for vurdering av uførhet
- Funksjonssvikten må tas på alvor
- Det finnes objektive markører (nevrokognitive tester + billedundersøkelser)
- 85% klager over oppmerksomhets- og konsentrasjonsproblemer, nedsatt hukommelse og hjernetåke
- Hva kan f. eks. hjernetåke føre til: ME-pas klarer ikke følge en oppskrift ved matlaging

Kognitiv funksjon ved ME (Lange) (2)

- Hjemmearbeidende driver multitasking (holder på med flere oppgaver samtidig) hele tiden
- Hyppigste problemer:
 - Konsentrasjons- og oppmerksomhetsproblemer
 - Nedsatt hukommelse
 - Ordletingsproblemer
 - Klarer ikke tenke
 - Klarer ikke å ta beslutninger
 - Cocktail party fenomenet
 - Multitasking er ekstremt vanskelig

Kognitiv funksjon ved ME (Lange) (3)

- Det foregår ikke en demensprosess i hjernen
- IQ – verdien blir ikke lavere ved ME
- Vanlige problemer som ses i forskning
 - Misforhold mellom subjektiv rapportering og objektive testresultater
 - Er ME-pas bare sutrete og deprimerte?
 - Klinikere trenger et objektivt mål ved utførevurdering
- Antall nevrokognitive studier er redusert de senere år – men flere studier trengs!

Kognitiv funksjon ved ME (Lange) (4)

- Fallgruver i forskningen
 - Ulike sykdomsdefinisjoner
 - Stratifisering av ME grupper: Pas uten psykiske problemer vs. de med psykiske vansker
 - Hva som er egnede kontrollgrupper: De med god kondisjon vs. de sedate/stillesittende vs. friske
 - Utstrakt bruk av selvrapporing
 - Nevrokognitive tester finnes, men ikke alle er standardiserte eller i utstrakt bruk

Kognitiv funksjon ved ME (Lange) (5)

- Mental fatigue knyttet til hjerneområdene: hippocampus, hypothalamus, cerebellum, insula, mediale orbitofrontale korteks
- ME-pas bruker større områder av hjernen (arbeidsminnet) enn friske ved intellektuelt arbeid
- Isselappområdet hjelper pannelappområdet
- Hjernen arbeider hardere og langsommere
- Hjernen trenger lenger tid – automatikken er svekket
- Pas gjør det riktig, kanskje bedre, men trenger mer tid
- Funksjonsforstyrrelser har konsekvenser for oppmerksomhetssystemet og det autonome nervesystem

Langsom prestasjon fører til (Lange) (6)

- Problemer med å multitaske og jobbe så fort man ønsker
- Om det må handles raskt, har ME-pas ikke nok informasjon tilgjengelig til å basere sine beslutninger på
- Denne svikten skyldes ikke bare ett område i hjernen, men at hjernens integrerte nettverk fungerer dårlig
- Om hjernen blir overveldet, gir den helt opp
- Funksjonelle implikasjoner studert av
 - Cockshell & Mathias 2011 + Christodoulou et al 1998

Metaanalyse av kognitiv funksjon hos ME-pas (Cockshell & Mathias, 2011)

- Nedsatt verbalt minne – langsom innlæring
- Treg tankegang – langsom bearbeiding av informasjon
- Mindre informasjon tilgjengelig ved beslutningstaking
- Nedsatt evne til å ta raske beslutninger
- Generelt sett: Ingen reduksjon i total intellektuell funksjon
- ME-pas opplever alvorlig arbeidsuførhet

Kognitiv rehabilitering (Lange) (7)

- ABI = acquired brain injury (ervertet hjerneskaade)
- Kognitiv rehabilitering definert av Morris 2007
- Brukes ved hjerneslag, MS, kreft, traumatiske hjerneskaade, hjernerystelse, etter hjertestans etc
- Ikke forsket på hos ME-pas – men bør forskes på!
- Prøvd ut i ME-pasientutvalg med god effekt
- Må ikke nødvendigvis startes umiddelbart, kan også startes langt senere – gir håp – selv om man har vært syk lenge før en slik behandling startes

Kognitiv rehabilitering (Lange) (8)

- Trene opp + reetablere tidligere ferdigheter
- Trening i tallbehandling – trening for å øke automatikken
- Lære teknikker for å kompensere for svikt – finne veier rundt problemet
- Bruke minnebok
- Hvordan finne bilen etter å ha vært på kjøpesenter
- Hvordan kutte ut støy i omgivelsene
- Problemløsningsstrategier
- Metakognitiv trening (hva tenker jeg om det jeg tenker)

Studier om hjerneskader og hjernevolum (Lange) (9)

- Cope et al 1996
- Greco et al 1997
- Perrin et al 2010
- Buchwald et al 1992
- Buchwald et al 1993
- Lange et al 1999
- Cook et al 2001

Hendelse under fMR-undersøkelse (Lange) (10)

- Studie av kognitiv funksjon (fMR) hos ME-pas
- Kognitive oppgaver med økende vanskelighetsgrad ble gitt mens undersøkelsen pågikk
- Steder som jobber i hjernen lyser opp på røntgenbilder mens undersøkelsen pågår
- Ved krevende oppgave – hjernebildet ble helt svart (forskerne trodde ikke det de så!)
- Spurte pas etterpå: Hva tenkte du da den vanskelige oppgaven ble gitt? Svar: Oppgaven var for vanskelig – ga helt opp å tenke – hjernen sluttet å jobbe med oppgaven – ”harddisken krasjet”

Nevrologiske funn (Natelson) (1)

- Økning i antiinflammatoriske cytokiner (IL-19) under søvn kan forklare søvnforstyrrelsene
- ME-pas kan ha en okkult encefalopati
- Flere ME-pas klager over tørrhetssyndrom (sicca)
 - Finner sjelden antistoffer som ved Sjøgrens syndrom (diagnostiseres ved leppebiopsi, antistoffer og Schirmers tåreproduksjonstest)
 - 13 av 15 hadde tørr munn og tørre øyne
 - 10 av 13 hadde unormal Schirmer-test
 - En historie med sicca og unormal Schirmer-test er gode prediktorer for autoimmun sykdom som kan forklare utmattelsen
- Fant 738 unike proteiner for ME i spinalvæsken!