

NYHETSBREV



November 2008

NORGES MYALGISK ENCEFALOPATI FORENING

Utviklingen innen biomedisinsk forskning på ME (CFS) i utlandet er spennende. Forståelsen for de underliggende biomedisinske prosessene øker år for år, og studier som påviser avvik i kroppens mange fysiologiske systemer publiseres stadig oftere. Fra flere hold rapporteres at det finnes undersøkelser som kan gjøre det lettere å stille diagnosen. Det arbeides med å utvikle diagnostiske tester, og det tekniske utstyret blir stadig bedre. Forskere og medisinerere samarbeider på tvers av kontinenter, og entusiasmen for arbeidet er voksende. Flere av dagens infeksjonsmedisinere har nå forstått betydningen av arbeid utført av leger på femtitallet som grundig beskrev ME som en infeksjonssykdom og egen sykdomsentitet. Denne rundt femti år gamle kunnskapen som de siste tjue årene har vært avvist og erstattet med psykologiske forklaringsmodeller, kommer nå frem igjen med full tyngde. I dette Nyhetsbrev har vi fokusert på tre viktige internasjonale, biomedisinske konferanser som fant sted i sommer.

Referat fra det internasjonale symposiet om virus ved ME/CFS

av Cort Johnson

- oversatt av Eva Stormorken

Søkelys på HHV-6 Foundation:
<http://www.hhv-6foundation.org/>

- En ideell organisasjon grunnlagt av Kristin Loomis og Anette Whittemore i 2004 for å stimulere til vitenskapelig samarbeid mellom forskere og for å tilby finansiering av pilotstudier med lovende vitenskapelige prosjekter og klinisk forskning.
- For det første vil organisasjonen støtte utviklingen av bedre laboratorietester som kan skille mellom kronisk aktive og latente infeksjoner. Fordi HHV6 kan trekke seg tilbake til hjernen eller andre vev og forsvinne fra serum (blodbanen), er det en utfordring å finne frem til tester som kan utgjøre sensitive diagnostiske redskaper. Organisasjonen arbeider hardt for å få til dette.
- For det andre ønsker organisasjonen å finne frem til antivirale midler som er egnet for langtidsbruk, og den har så langt støttet flere laboratorieforsøk som har vurdert effekten av antivirale legemidler. Både kommersielle og akademiske laboratorier er støttet, inkludert en komplett screening som er utført ved Rega Institute i Belgia og Laboratory of Virology ved University of Paris, Frankrike.

**HHV-6 Foundation gir rom for den type kreative aktivitet som privat sektor er god på.
Det var oppmuntrende å se dem i arbeid.**

HHV-6 Foundation stod bak både den internasjonale konferansen om HHV6 & 7 og det internasjonale symposiet om virus og ME/CFS i Baltimore, Maryland, 19.-23. juni 2008. Den internasjonale organisasjonen IACFS/ME (International Association for CFS/ME), CFIDS Association of America, Whittemore Peterson Institute, PANDORA, ProHealth og andre støttet konferansen økonomisk. Et av de mest imponerende aspektene ved symposiet var de personene som ledet den. HHV-6 Foundation som ble dannet for bare noen få år siden, ledes nå av administrerende direktør Kristin Loomis (utdannet ved Harvard Business School) og vitenskapelig leder Dharam Ablashi (en av dem som oppdaget HHV6 og veteran fra National Cancer Institute, USA). Deres oppdrag er å gjøre noe betydningsfullt på området.

Organisasjonen forsøker hele tiden å lete etter og overtale forskere til å undersøke forbindelsene

mellom virus og ME/CFS. Forskerne som holdt foredrag på konferansen hadde mye å takke HHV-6 Foundation for når det gjaldt assistanse med materiell og laboratorieundersøkelser. Organisasjonen hjalp dr. Birgitta Evengård og dr. Kasuhiro Kondo med testing og overtalte professor i patologi, Brigitte T. Huber, til å inkludere HHV6 i sine studier. Organisasjonen spilte en viktig rolle i kulissene da den overbeviste Roche (legemiddelfirma) til å sette i gang med dr. Montoyas studie med Valcyte (medikament

mot virus), finansierte betydelige deler av Stanford universitetets pilotarbeid og stilte til disposisjon et dusin eksterne samarbeidspartnere for å utføre avanserte tester.

Symposiets del I:

<http://phoenix-cfs.org/ConHHV6PtI.html>

Å finne "Waldo":

Montoyas Valcyte ME/CFS-studie.

J. G. Montoya. En randomisert, dobbelt blind, placebokontrollert studie med bruk av Valganciclovir hos pasienter med kronisk utmattelsessyndrom (CFS) og forhøyet mengde human herpes virus (HHV) og Epstein-Barr (EBV) antistoffer.

Montoya-teamet og Roche Pharmaceuticals har bedt om et pusterom, og resultatene fra Valcyte-forsøket vil derfor ikke bli presentert her. Dr. Montoya presenterte noen hovedfunn på konferansen, men han er fortsatt midt i databearbeidingsfasen som kan influere på hvordan studien vurderes. Han ba derfor om at resultatene ikke ble offentliggjort før han er ferdig.

HHV-6 Foundations finansielle og administrative støtte gjorde det mulig for dr. Montoya å karakterisere sine pasienter på en bedre måte enn det som er vanlig. José Montoyas gruppe bruker nå alle sine krefter på undersøkelser av patogener (sykdomsfremkallende mikroorganismer), immunologiske data, genekspressjon og analyse av data for å finne ut akkurat hvilke ME/CFS-pasienter som dette medikamentet virker best på. Det ble gjort funn på visse områder, men ikke alle. Dette var en liten studie, og det er som kjent vanskelig å få frem statistisk signifikante funn på små studier.

Det deltok representanter fra fire legemiddelselskaper, deriblant seks fra Roche. De som kom fra Roche og en gruppe med helsepersonell som jobber med ME/CFS, hadde et flere timer langt møte søndag kveld for å komme frem til hva neste skritt skal være. Basert på hvem man snakker med fra Roche, er noen entusiastiske og andre ikke når det gjelder oppfølging med en større studie. Et problematisk aspekt ved den foreliggende undersøkelsen, var at den var liten. Det er lettere å få statistisk signifikante funn ved større studier. Mye vil uten tvil avhenge av resultatene av Montoyas analyse.

At det deltok representanter fra flere legemiddelselskaper fremhever de potensielle effektene av

Montoya-studien. Denne studien handlet ikke bare om behandling av EBV/HHV6-infiserte ME/CFS-pasienter, den handlet også om å illustrere at kronisk infeksjon av en eller annen type spiller en stor rolle ved ME/CFS. Montoyas suksess ville gi ham mot og styrke til å gjenta studien på andre smittestoffer. Det sies at dr. Montoya allerede er i gang med å lete etter andre grupper patogener.

"Sith" kommer tilbake: Nytt herpesvirus-protein knyttet til ME/CFS og depresjon.

K. Kondo. Identifikasjon av nytt HHV6 latent protein assosiert med stemningslidelser ved CFS, depressive lidelser, bipolare lidelser og HHV6 encefalopati (hjernesykdom).

Dr. Kondo fortalte at stemningsproblemer heller kan være en funksjon av infeksjon enn av atferd. Han fant et nytt humant herpes-6 (HHV6) protein hos pasienter med ME/CFS med psykiske symptomer (hva nå det enn betyr!), men ikke hos friske kontrollpersoner eller ME/CFS-pasienter uten psykiske symptomer. En serologisk studie indikerte at 71 % av ME/CFS-pasientene med psykiske symptomer, og ingen av de friske kontrollene, hadde antistoffer mot SITH-1 protein ($p < .0001$) som er en forkortelse for betegnelsen på det nye proteinet: Small Intermediate Stage Transcript (SITH-1).

Sith var en ond kraft i George Lucas' Star Wars og navnet er treffende. Kondo fant ut at proteinet endret kalsiumnivået i cellene han undersøkte. Han identifiserte dette proteinet hos pasienter med bipolar depresjon/altvorlig depresjon, men

ikke hos personer med andre sykdommer, inkludert fibromyalgi og multippel sklerose. Femtise prosent av pasientene med depresjon og 78 % av pasientene med bipolar depresjon hadde antistoffer mot dette proteinet.

Latent, men ikke inaktivt. Forbløffende nok blir proteinet SITH-1 produsert når HHV6 er latent. Latens, viser det seg, er egentlig en feilaktig betegnelse; det betyr bare at viruset ikke replikeres, dreper cellen og deretter tømmer sine virioner (viruspartikler) i millionstall ut i blodbanen. Kondos studie vitner om det faktum at ulike typer virus kan være beskjefligget med alle slags ødeleggende aktiviteter (slik som å generere skadelige cytokiner) som forskere stort sett har ignorert. (Et latent nervesystemvirus kan for eksempel tvinge celler til å produsere immunstoffer som kalles cytokiner, og de er i stand til å forårsake de symptomene som ses ved ME/CFS).

"Det kan ta mange år før man får validert testmetoden og satt i gang kommersiell produksjon, men det er verdt ventingen. Denne testen kan avsløre et stort antall pasienter med funksjonsforstyrrelser i sentralnervesystemet som kan ha nytte av antiviral behandling. HHV-6 Foundation arbeider hardt for å hjelpe forskere som dr. Kondo til å utvikle bedre testmetoder."

Det er derfor viktig å donere penger til HHV-6 Foundation nå: <http://www.hhv-6foundation.org/>

Man kan tenke seg at en vedvarende forekomst av HHV6 i cellen kan ha verre langtidseffekter enn hvis det faktisk hadde drept cellen. Når en celle dør, startes en enorm immunrespons, og vanligvis, hvis alt går bra, løses problemet fullstendig. HHV6 har en muldvarplignende atferd i latensstadiet som kan gjøre det mulig for det å operere under immunresponsnivå, og det kan tenkes å endre cellens funksjon over tid. Hvordan kan en slik prosess se ut? – Kanskje er det en mystisk, kronisk sykdom?

En undergruppe av postinfeksiøs stemningslidelse. Selv om Kondos studie er helt i innledende fase – på et felt han er i ferd med å åpne opp – fant han en sykdomsfremkallende mikroorganisme (patogen) som kan være ansvarlig for stemningslidelsene hos noen ME/CFS-pasienter. Dette er fascinerende. Senere under konferansen uttalte dr. White at depresjon ved ME/CFS er noe av en gåte og at de ikke kan forutsi hvem som vil få det. Tyder dette på at en ukjent biologisk faktor – kanskje en latent infeksjon i sentralnervesystemet – kan være i virksomhet? I et annet foredrag hevder dr. Peterson at ME/CFS-pasienter med reaktivering av HHV6 viser nevrologiske problemer som ikke ses hos andre pasienter.

Dr. Kondos studie er også preliminær, og det gjenstår mange ubesvarte spørsmål. Han må beskrive proteinet bedre, og hans funn må gjentas på amerikanske pasienter (HHV-6 Foundation forsøker nå å gjøre dette). Er stemningslidelse ved ME/CFS synonymt med en HHV6-infeksjon i nervesystemet? Forekommer depresjon hyppigere hos pasienter med akutt ME/CFS? Kan Kondos funn også gjøres på amerikanske pasienter? Det er mye arbeid som gjenstår.

Et organisasjonsfokus. Ulmende infeksjon er akkurat det HHV6 Foundation har fokus på, men dette aspektet er vanskelig å avdekke. Dharam Ablashi, som var en av dem som oppdaget HHV6 viruset hos AIDS-pasienter mens han jobbet som virolog ved det nasjonale kreftinstituttet, advarte mot at en test for å avsløre dette trolig ikke ville være tilgjengelig med det første, men når den kommer, kan den ha stor betydning.

Levende, urgammelt retrovirus og hopping fra den ene til den andre hos ME/CFS-pasienter?

B. T. Huber. Epstein-Barr (EBV) og IFN- α aktivisering av humant endogent retrovirus HERV-K18 og ME/CFS.

Symposiet inneholdt veldig mye interessant forskning, men intet var mer iøynefallende enn Brigitte Hubers studie. Professor Huber viste dokumentasjon på at et reaktivert, urgammelt retrovirus som sitter fast i vårt genom, kan være aktivt hos pasienter med ME/CFS og multipel sklerose (MS).

Ca. 8 % av vårt genom består av oppbrutte, nedbrutte og ubrukbare biter av urgamle retrovirus som for mange millioner år siden, på en eller annen måte,

klarte å albue seg vei inn i genomet og bli med på turen videre. Nesten alle er døde, men biter av dette, ikke lengre fungerende genetiske materialet, kan vekkes til live under spesielle betingelser og begynne å produsere proteiner igjen. De fleste hører til humant endogent retrovirus K (HERV-K) familien.

Professor Hubers studie tyder på at en liten prosentdel av ME/CFS- og MS-pasienter kan ha en tilbøyelighet til denne zombilignende reaktiveringen av retrovirus. Hun fant at både MS- og ME/CFS-pasienter (med infeksiøs mononukleose (kysseesyke) som utløsende faktor) hadde en høyere relativ risiko for å ha HERV-K18 varianter som er kjent for å fremkalle superantigen aktivitet.

Hvorfor ville hun undersøke dette ved ME/CFS? Jo, hun ville det fordi noen fasetter ved sykdommen sterkt tyder på at et superantigen er i virksomhet. Superantigener er proteiner som er i stand til å fremkalle en alt for stor immun (T-celle) respons som utarmer immunsystemet over tid. Like etter Brigitte Hubers presentasjon, rapporterte dr. Klimas at immunologiske funn ved ME/CFS faktisk er det man forventer ved et kronisk overaktivert immunsystem.

HHV6 – den skjulte synderen? Et spennende scenario er muligheten for at HERV-K18 aktivering kan være sluttstadiet av en HHV6 utløst viral kaskade. HHV6 er i stand til å reaktivere EBV, og både HHV6 og EBV utløser en produksjon av interferoner. Alt dette kan igjen utløse en aktivering av HERV-K18. Dette betyr at HHV6-aktivitet kan vekke liv i HERV-K18 retrovirus på minst tre måter; (a) direkte, (b) ved å produsere interferon eller (c) ved å reaktivere EBV.

Vi ser enda en potensiell forbindelse mellom ME/CFS og MS her også – og hvorfor ikke? Syttifem prosent av MS-pasientene tilfredsstiller kriteriene for ME/CFS, og utmattelse er ofte deres mest invaliderende symptom. Det finnes selvfølgelig flere store forskjeller på disse tilstandene, men de har følgende funn til felles: svinn av grå hjernesubstans, svekket glukosemetabolisme i hjernen, endret aktivitet i det autonome nervesystem, reaktivering av HHV6 og endret hjerneaktivitetsmønster.

Dette er også en innledende studie. Det viktigste er at professor Huber klarer å dokumentere at HERV-K18 faktisk aktiveres og bidrar til symptomene ved ME/CFS. Hvis det er riktig, trenger vi å vite hvilke ME/CFS-pasienter dette skjer hos. Blir det reaktivert bare hos pasienter med postinfeksiøs mononukleose (EBV), eller finnes det også hos ME/CFS-pasienter med HHV6 reaktivering. Den pasientgruppen som professor Brigitte Huber undersøkte, var også ganske liten.

Etter at den amerikanske pasientorganisasjonen CFIDS of America ga professor Huber finansiell støtte til å starte med forskningsstudien, har hun vært svært heldig og fått et stipend fra National Institute of Health (NIH) til å forske videre på disse proble-

mene. Vi gratulerer henne og CFIDS Assosiation of America for at de får videreført dette prosjektet.

En ulmende infeksjon i hjertet?

ME/CFS og retrovirus.

D. Lassner. Retroviral myokarditt og utmattelsesliknende symptomer.

Dr. Paul Cheney ble interessert i hjerteforstyrrelser hos ME/CFS-pasienter og har holdt seg til det. Hans idé (slik Cort Johnson forstår det) er at problemer med energiproduksjonen i hjertecellene, muligens knyttet til oksygenforgiftning, fører til svekket hjertefunksjon – spesielt hjertets arbeid i hvilefasen (diastolisk funksjon) hos ME/CFS-pasienter.

Etter hva Cort Johnson kan fortelle, har den tyske hjertespesialisten dr. Lassner, ikke noe kjennskap til dr. Cheneys arbeid i det hele tatt. Dr. Lassner har heller ikke fokus på ME/CFS-pasienter i sine studier, men studiene viser noen interessante paralleller. Den type hjertesykdom som dr. Lassner fokuserer på, myokarditt (betennelse i hjertemuskelen), er ledsaget av noen symptomer som sterkt likner ME/CFS-symptomer (utmattelse, slapphet, influensaliknende symptomer) og noen ME/CFS-liknende symptomer (kortpustethet, brystmerter). Lassner sa at pasienter med myokarditt mangler drivkraft og må ta hyppige pauser. Deres systoliske funksjon (hjertets funksjon i arbeidsfasen) var normal, men den diastoliske funksjonen (hjertets hvilefase) var svekket og at det ofte er vanskelig å diagnostisere denne tilstanden. (Det ble rapportert at dr. Cheney var interessert i dette foredraget, men han stilte ingen spørsmål).

Det er dr. Lassners påstand at myokarditt – som typisk sett er forårsaket av virusinfeksjon – i stor grad er underdiagnostisert, og når den blir diagnostisert, blir det ofte ikke diagnostisert riktig. Biopsi av hjertet er den eneste metoden som kan brukes for å finne ut hvilken mikrobe som er involvert, men de har ikke foretatt biopsier på rutinemessig basis de siste 25 år i USA. Dr. Lassner tror at ved å identifisere hvilken mikrobe som befinner seg i hjertemuskelen og behandle infeksjonen, kan mange liv reddes. Myokarditt er tross alt den ledende årsak til plutselig død som ikke skyldes ulykker hos yngre voksne.

Hans ekstensive biopsiforskning i Tyskland tyder på at Parvovirus B19- og HHV6-infeksjon er de to ledende årsakene til viral myokarditt der, etterfulgt av enterovirus og EBV. Prognosen ved behandling (intravenøs immunglobulin (IVIG) v/ parvovirus, interferon v/ enterovirus) er imidlertid veldig lik det som rapporteres av ME/CFS-leger; en bedring som ofte blir etterfulgt av tilbakefall med en gang man slutter med medikamentet – og en ny bedring med en gang man påbegynner medikamentbehandlingen igjen.

Enda en ulmende infeksjon? Kan ME/CFS-pasienter helt enkelt være underdiagnostiserte når det gjelder myokarditt? Det er viktig å legge merke til at

det finnes reelle forskjeller mellom dr. Lassners pasienter og den gjennomsnittlige ME/CFS-pasienten. Da Cort Johnson spurte dr. Lassner om de myokardittene han så kunne gå over til en form for kronisk, ikke-progressiv tilstand (f. eks. ME/CFS-liknende), svarte han nei. Uten noen form for behandling, var sykdommen langsomt progressiv. Videre kan inflammasjon i hjertet ses på røntgen – dette er ikke rapportert ved ME/CFS.

I sin presentasjon sa han allikevel at det var mulig for et virus å være til stede uten at det drepte cellen som det hadde infisert. Det tyder på at den samme ulmende infeksjon som dr. Kondo hadde funnet i nerveceller, også kunne forekomme i hjerteceller. Dette fører igjen til spørsmålet om ME/CFS-pasienter har en form for infeksjon som endrer hjertecellenes funksjon uten at cellene dør. En liknende prosess kan skje når det gjelder HHV6 og epilepsi.

Når det gjelder den diastoliske funksjonsforstyrrelsen som oftest er funnet hos ME/CFS-pasienter, mente dr. Lassner at HHV6 infeksjon i endoteliale celler (danner blodårenes innervegg), mest sannsynlig er synderen. Dette er den type infeksjon som dr. Lassner interessant nok mente var den mest sannsynlige synderen - den forårsaker problemer ved å endre cellefunksjonen heller enn å drepe cellene. Endoteliale celler infisert med HHV6 synes å utskille flere proinflammatoriske celler som kan resultere i sammentrukne blodårer, svekker kapillær funksjon og fører til en redusert gjennomblødning i hjertet – alt dette er i det minste funnet hos en undergruppe av ME/CFS-pasienter.

Utrolig nok rapporterte han at 16 av 30 gener i hans liste over gener med unormal ekspresjon var identiske med de genene som dr. Kerr har identifisert som unormale. Dette er nærmest en utrolig overlapping. Fordi vi ikke hadde de reelle dataene, var det vanskelig å si nøyaktig hvilke gener som overlappet hverandre. Var det i Kerrs kortliste over opp- eller nedregulerte gener ved ME/CFS, eller i en mer generell liste over gener som kan bidra til sykdommen? Vi må vente til artikkelen blir publisert.

Arbeidet til dr. Lassners gruppe som ledes av dr. Uwe Kühl, og funn ved to andre tyske hjertesentre (der biopsier gjøres rutinemessig), har presset American Heart Association til å endre sine retningslinjer når det gjelder hjertebiopsier. Denne organisasjonen har nylig presentert en oversikt over tilfeller der hjertebiopsier kan forsvares. Biopsier er noe som kommer tilbake – i det minste hos en nøye utvalgt gruppe hjertepasienter i Amerika. Dette er dog fremdeles ikke et alternativ for de fleste ME/CFS-pasienter – selv de med hjerteproblemer. (Dr. Martin Lerner stoppet raskt med å ta hjertebiopsier av ME/CFS-pasienter etter at hans team hadde opplevd store blødninger.)

Stress og infeksjon (= ME/CFS?)

J. Kerr. Stress og Parvovirus B19-assosiert artritt (leddbetennelse) og kronisk utmattelse.

Det oppleves nesten stressende å oppleve hvor mye stress som popper opp i sirklene rundt ME/CFS-forskning. I dagligtale oppfattes ordet stress ofte som psykisk betinget, men innen det medisinske fagfeltet betyr stress også fysiologiske belastninger som kroppen blir utsatt for, f. eks. infeksjoner, operasjoner og ulykker. I den aktuelle studien hadde dr. Kerr undersøkt personer som hadde pådratt seg ME/CFS etter en parvovirusinfeksjon. Etter å ha sett etter en rekke faktorer som stress, cytokiner og kortisol etc., fant han at kun en stressindeks predikerte hvilke pasienter som ville bli slått ut av ME/CFS (og artritt) etter en parvovirusinfeksjon. En forhøyet stressindeks var også assosiert med økt utmattelse under de innledende fasene av infeksjonen.

Det finnes en hake ved dette. Pasientene ble spurt om å vurdere sine negative livshendelser etter at de ble syke. Det er mulig, gitt de høye stressnivåene, at disse pasientene var i en stressituasjon på undersøkelsestidspunktet og at de derfor hadde et mer negativt syn på sitt stressnivå før de ble syke enn de hadde hatt hvis de var friske da de skulle svare på spørsmålene. Dr. Kerr sa imidlertid at hans oppmerksomhet ble trukket mot dette aspektet fordi et betydelig antall pasienter hadde fortalt ham at de hadde mistet slektninger, var overarbeidet, hadde trent for mye, vært i bilulykke, etc., og at det ikke var første gang dette funnet hadde kommet frem.

Dette funnet tyder på at et dårlig fungerende stressresponssystem spiller en rolle i viralt utløst ME/CFS. Tatt i betraktning hvordan de to stresssystemene i kroppen; HPA-aksen og det sympatiske nervesystemet også spiller en rolle i reguleringen av immunresponsen, er dette kanskje ikke overraskende. Dr. Kerr påpekte at stress er vist å hemme flere aspekter ved immunresponsen, inkludert nedsatt naturlig drepecelleaktivitet og T-celle proliferasjon (rask vekst med celledeling), nedsatt interferon Y-nivå, og stress øker også sannsynligheten for reaktivering av herpesvirus. Det øker også sannsynligheten for at man blir rammet av infeksjon.

Dr. Kerr uttalte også at behandling med intravenøs immunglobulin (IVIG) hadde vært vellykket hos tre ME/CFS-pasienter som hadde hatt forhøyet cytokinaktivitet.

Ingen enterovirusgåte lenger?

J. Chia. Enterovirusenes rolle ved myalgisk encefalomyelitt/kronisk utmattelsessyndrom.

I tillegg til sitt banebrytende arbeid på ME/CFS, viste det seg også at dr. Chia var en flott kar. Under den første lunsjen gikk han rett bort til et bord med pasienter og satte seg ned. Nesten uten å få spist, be-

svarte han alles spørsmål meget detaljert. Den neste dagen var pasientene ikke så heldige. Da var det satt av en plass til dr. Chia på hovedbordet, og de som satt der grep raskt tak i ham. Men hvem kan bebreide dem? Hans arbeid kan få mange til å tenke om igjen når det gjelder sine antakelser om patogener på dette feltet.

Grav dypere: Mer om dr. Chias arbeid

<http://www.bio-medicine.org/medicine-news-1/Stomach-Virus-a-Culprit-in-Chronic-Fatigue-Syndrome-1192-1/> og <http://sit.cvshealthresources.com/article/healthday/681582>

Han begynte med en sykehistorie.

Sykehistorie #1. En pasient med en infeksjon oppsøkte ham. Over tid kom hun seg gradvis, men seks måneder senere kom hun tilbake med en annen infeksjon. Denne gangen falt hun sammen og ble innlagt på sykehus tre måneder senere. Injeksjoner med gammaglobulin (IVIG) hjalp. Hun ble bedre, og selv om hun fire måneder senere fortsatt var plaget av utmattelse, muskelsmerter og irritabel tarmsyndrom, klarte hun å være i aktivitet 3-4 timer om dagen.

To måneder senere fikk hun et alvorlig tilbakefall. En magebiopsi avdekket at hun hadde en enterovirusinfeksjon. Under lunsjen fortalte dr. Chia at han så dette mønsteret igjen og igjen – en pasient kommer inn med en infeksjon og blir tilsynelatende frisk, bare for igjen å få et alvorlig tilbakefall (bli slått ut av ME/CFS) etter en annen infeksjon. Noe ved den første infeksjonen synes å gjøre disse pasientene utsatt for å bli slått ut når den neste infeksjose episoden oppstår. Dr. Chia er en infeksjonsspesialist, så han er i en ypperlig posisjon til å observere infeksjonsutløste tilfeller av ME/CFS.

Enterovirusgåten.

Dr. Chias mål med denne presentasjonen var å illustre hvorfor noen studier av enterovirus i fortiden hadde mislyktes. Man har lenge mistenkt enterovirus for å være involvert ved ME/CFS, og forskningen startet med et brak med utgangspunkt i tidligere studier som har vist økte nivåer av enteroviral DNA hos en betydelig andel ME/CFS-pasienter. Forsøk på å replikere disse studiene viste imidlertid blandede resultater, og et lenge lovende forskningsfelt dabbet av frem til dr. Chia kom på banen.

Dr. Chia har sett nøye på denne situasjonen – for nøye for Cort Johnsons forstyrrede hjerne og skriveproblemer – slik at det var vanskelig for ham å følge nøye med eller gjøre nøyaktige notater under foredraget. Forhåpentligvis er dette sammendraget nøyaktig nok.

Så sent som i 1995 indikerte en blindet, kontrollert studie at 41 % av ME/CFS-pasientene, i motsetning

til 2 % av kontrollpersonene hadde enterovirus i serum.

Så, hvis Cort Johnsons forståelse er riktig, hendte det noe tilsynelatende ufarlig. En av toppforskerne på feltet (Robart) patenterte en ny metode for å måle enteroviral RNA. Den nye testen som svevde over feltet, skapte et nytt, feilaktig utgangspunkt for måleverdiene, ifølge dr. Chia.

I virkeligheten var testen ikke i stand til å avdekke enteroviral RNA under et visst antall kopier. Uheldigvis hadde mange ME/CFS-pasienter lavere RNA-nivåer enn testen kunne avsløre, men fortsatt høyere enn hos friske eller ikke-friske kontroller.

Trøbbel fra toppen. I 1995 skrev Stephen Straus, leder for NIH-programmet, i en lederartikkel at han ikke klarte å påvise noen enterovirus hos sine pasienter. Dr. Straus publiserte aldri sine funn, men hans høye profil som leder av NIHs innsats på CFS, la en stor demper på feltet. Dr. Chia tror at Straus' resultater var riktige, men at han brukte feil test.

Da dr. Chia brukte en oppdatert versjon av Robart (Chemicon) testen som hadde fått tilsatt en ny grunning (primer), var enterovirusene tilbake. Han fant at 38 % av ME/CFS-pasientene versus bare 4 % av kontrollene var positive. Når sykdomsgraden økte, ble også prosentandelen av de rammede høyere – 70 % av sengeliggende pasienter hadde det, mens bare 12 % av pasientene med høyere energinivå var positive.

Dette resultatet overbeviste tydeligvis dr. Chia til å grave dypere. Han begynte å foreta sine magebiopsier og fant mye av de samme resultatene; høy prosentandel med positive pasienter (57 %) og lav prosentandel med positive kontroller (5 %). Igjen syntes infeksjonsgraden å samsvare med sykdomsgraden. Bare 25 % av ME/CFS-pasientene med alvorlig infeksjon var i stand til å arbeide, mens 54 % av pasientene med en mildere form var i stand til å jobbe.

Korttidskurer med antivirale midler (interferon α /interferon γ) som resulterte i vesentlig bedring (men også vanligvis ble etterfulgt at et tilbakefall når behandlingen var avsluttet), tydet på at basillene i vesentlig grad bidro til sykdommen.

Sykehistorie #2. Her viste dr. Chia en grafisk fremstilling av en pasients progresjon under et behandlingsforsøk. Hennes funksjonsnivå startet lavt, og når effekten av behandlingen med IFN-gamma døde hen, fikk hun et enda lavere funksjonsnivå. Etter hvert kom det et sterkt omslag, og ved hjelp av medikamentet Valtrex var hun i stand til å returnere til full jobb. Flere måneder etter at hun sluttet med Valtrex fikk hun et alvorlig tilbakefall og havnet på det laveste funksjonsnivået. Da hun ble satt på Valtrex for andre gang hjalp dette, men ikke i så stor grad som første gang.

Å bevise viral årsak.

Det er ikke lett å bevise at infeksjonene som finnes ved ME/CFS forårsaker eller bidrar til sykdommen. En større byrde med patogener enn normalt tyder på at de kan bidra, men beviser ikke at de gjør det. Den eneste effektive måten man kan bruke for å bevise at patogen X er ansvarlig for alle deler av Y sykdom, er å identifisere patogenet, treffe patogenet med egnede medikamenter, avgjøre om smittestoffene reduseres eller forsvinner og samtidig dokumentere en forbedring av pasientens tilstand ved måling av funksjonsnivå, symptomer, aerobisk respirasjon, immunstatus etc. (Alt dette må gjøres i form av placebokontrollerte, dobbelt blinde, randomiserte studier).

Dessverre er slike forsøk svært dyre og forekommer sjelden ved forskning på ME/CFS. Når det gjelder enterovirus, kan bare det å identifisere patogenet være problematisk. Da dr. Chia ble spurt om han kontrollerte at enteroviruset hadde forsvunnet etter at pasientene var blitt bedre med antiviral behandling, uttalte han med forbehold at selv når pasientene var syke, var det nødvendig med flere forsøk på å finne viruset.

(Personer med ME/CFS som tidligere har fått foretatt øvre endoskopier, kan sende biopsimaterialet til dr. Chia for analyse. Kristin Loomis fortalte at HHV-6 Foundation har sendt prøver fra ME/CFS-pasienter til Dan Hartman ved Georgetown University Hospital, og man har der funnet enterovirus og HHV6 i de fleste av disse prøvene. HHV7, cytomegalovirus (CMV) og Parvovirus B19 er også funnet.)

Behov for bedre antivirale medikamenter.

Det finnes veldig mye anekdotisk dokumentasjon (og noen studier) på at antivirale midler dramatisk kan hjelpe en undergruppe pasienter, men forskersamfunnet vil bare respondere på rigorøse og godt beskrevne behandlingsforsøk. Det er mye vanskeligere å utføre effektstudier når man ikke har svært gode metoder for å undersøke problemet. I tillegg viser det seg at mange av de patogenene (HHV6, enterovirus, borrelia (Lyme)) som er i søkelyset ved ME/CFS, byr på diagnostiske utfordringer. Derfor er HHV-6 Foundations hovedmål å finne frem til bedre testmetoder.

Et annet problem med infeksjoner ved ME/CFS, er at flere av de antivirale midlene generelt sett ikke har effekt. Alle kan hjelpe, eller til og med kurere enkelte pasienter, men totalt sett er effekten av disse midlene ikke tilfredsstillende. Noen virker bra, men fører til at pasientene får tilbakefall etterpå. Enkelte pasienter som synes å være godt egnet for ett spesifikt medikament, responderer ikke, mens dårlig egnede pasienter noen ganger gjør det.

Grav dypere: Antivirale midler ved CFS/ME

(En studie av dr. Montoya fant at ME/CFS-pasienter med økt antistofftiter responderte signifikant bedre på behandling enn dem med lave titre, et veldig viktig funn, men det var fremdeles noen pasienter med høye titre som ikke hadde noen respons på legemidlet og pasienter med lave titre som responderte godt. Derfor fortsetter dr. Montoya sine forsøk på å finne "Waldo").

Det er også problemer med toksisitet (giftighet), og de fleste midlene er dyre. Hos noen er langtidsbehandling nødvendig, men pasientene har ikke råd, eller er uvillige til å forsøke. Både dr. Chia og dr. Peterson hevder sterkt at det er et stort behov for mer effektive, så vel som mindre giftige antivirale midler.

Grav dypere: Se symposiets del II for å få en oversikt over fremtidige antivirale legemidler

Venting på teknologi.

Dr. Chia skrev faktisk i sitt sammendrag at utviklingen av antivirale legemidler spesifikt rettet mot replikasjon av enterovirus, er av avgjørende betydning. En endelig vurdering av hvilken rolle enterovirus spiller ved ME/CFS, må vente til man har klart å fremstille legemidler som slår ut virusene helt. Hans abstrakt slutter med et utsagn om at "kontrollerte forsøk med fremtidige antivirale legemidler sannsynligvis vil fremskaffe den ultimale dokumentasjon på den patogene rollen enterovirus spiller ved ME/CFS".

Enda en gang venter ME/CFS-pasienter på teknologi. Dette er selvfølgelig den aller største årsaken til at man må sørge for at organisasjoner som finansierer det nyeste på forskningsfronten, slik som HHV-6 Foundation, Whittemore Peterson Institute, CFIDS of America, MERUK og andre får tilstrekkelige økonomiske midler. Dette gir en enda større grunn til å gå etter gullet som finansierer forskning, nemlig National Institute of Health (NIH) i USA.

Symposiets del II:

<http://phoenix-cfs.org/ConHHV6PtII.html>

En undergruppe av nevroimmunologisk utmattelse?

D. Peterson. Antiviral behandling av pasienter med HHV6, EBV og enterovirus: sykehistorier.

Det er et tall på 15-30 % som svever rundt tilstanden ME/CFS. Flere leger har snakket om de 20 % av pasientene som synes å være immune mot deres behandlingstilnærming. I atferdsstudier forekommer det en frafallsprosent på 20-25 %. Så finnes 25 prosentgruppen av virkelig invalidiserte pasienter. I tillegg er det dr. Daniel Petersons 15-20 % gruppe. Dette er en gruppe som den standardiserte verktøykassen ikke virker på. De responderer ikke på tilskudd eller

vanlig brukte medikamenter, og atferdsendringer har ingen effekt. Dr. Peterson mener at de egentlig har en annen sykdom. Han kaller dem for den nevroimmunologiske utmattelsesgruppen.

Disse pasientene har generelt sett hodesmerter, kognitive problemer, parestesier (prikkende, stikkende følelser), autonom funksjonsforstyrrelse (antakelig høy puls, problemer med å stå oppreist, etc.) og unormale funn på MR og SPECT-skanning. Studier av spinalvæske viser økt total proteinmengde, myelin basic protein (MBP), melkesyre (lactic acid) og lymfocytter i tillegg til økt trykk i ryggmargen.

De har pågående virale infeksjoner, vanligvis med cytomegalovirus, HHV6, Epstein-Barr virus, et gamma-herpesvirus og ulike typer enterovirus. Resultatene viser at deres gen-, cytokin- og protein-ekspressjon tyder på et kronisk aktivert immunsystem – som man kunne forvente.

De antivirale midlene som dr. Peterson bruker for å behandle disse pasientene, inkluderer Foscavir, Valcyte, Cytovene, Zovirax, Valtrex, Vistide og Ampligen (godkjent i Canada).

En undergruppe med kreft?

Dr. Peterson rapporterte at en undergruppe av hans pasienter med kronisk HHV6-infeksjon har en type prosess – kalt omorganisering av T-celle reseptoren - som vanligvis bare finnes hos pasienter med lymfom. Denne prosessen øker tydeligvis risikoen for at T-cellene blir kreftfremkallende. Det rapporteres at Whittemore Peterson Institute fokuserer på denne undergruppen av ME/CFS-pasienter.

Dersom dr. Petersons arbeid er underbygget, understreker dette betydningen av å dele ME/CFS-pasientene i undergrupper og det synliggjør også hvor ødeleggende det har vært at forskerne ikke har hatt evne til å sortere pasientene fra hverandre. En andel på 20 % av dem som er rammet av en sykdom vil bety to ting. Det vil gjøre det vanskelig å få frem konsistente resultater for de andre 80 prosentene og gjøre det nesten umulig å oppdage undergruppen i seg selv. Dersom dr. Petersons undergruppe er en helt spesifikk type, vil denne 20 % gruppen representere en pågående tragedie. (En studie fant økt dødelighet som en langtidseffekt av ME/CFS, mens en annen konkluderte med at det ikke var økt dødelighet.)

Dr. Petersons arbeid må også, på tross av hans mange år med erfaring, betraktes som foreløpige på samme måte som alt upublisert arbeid. Først når forskning publiseres og replikeres, forhåpentligvis av forskjellige forskere, vil det få betydning for diagnostikk og behandling av ME/CFS. Det sies dog at dr. Peterson, med hjelp fra Judy Mikovitz (forskningsdirektøren ved Whittemore Peterson Institute), snart vil få publisert sine funn.

Grav dypere: Whittemore Peterson Institute:

<http://www.wpainstitute.org/>

Antivirale legemidler – håp i horisonten?

M. Prichard. Nyere utvikling av terapier for HHV6 infeksjon.

"Få verdifulle molekyler med god aktivitet mot HHV6 er blitt identifisert, og ingen av dem er godkjent."
M. Prichard.

Dr. Prichard fortalte at vi har en lang vei å gå for å finne et virkelig godt middel mot HHV6. Et problem med det nåværende partiet er doserelatert toksisitet (giftighet). Ved høye nok doser kan basillene faktisk drepes, men det er samtidig en risiko for å skade eller drepe pasienten. Dr. Prichards presentasjon tydet på at neste generasjon av antivirale legemidler vil bli mer effektive og mindre giftige.

Under utvikling

Artesunate – er et godt tolerert legemiddel som er godkjent for malaria (i Europa) og som også har antivirale egenskaper. Studier in vitro (i laboratoriet) viste at det var veldig effektivt mot én av HHV6 sine fettere; cytomegaloviruset (CMV).

En studie finansiert av HHV-6 Foundation tyder på at artesunate også effektivt hemmer HHV6A under laboratorieforsøk. Legemidlet er delvis lovende fordi det, i motsetning til ganciclovir og foscarnet, treffer HHV6 i dets tidlige livssyklus. Dersom HHV6 skaper en type ulmende infeksjon som endrer cellefunksjonen ved ME/CFS og andre sykdommer, vil det være kritisk å ramme det så raskt som mulig. Hvor oppløftende vil det ikke være å finne et allerede godkjent legemiddel som kan være effektivt mot HHV6?

Cycloprovir – analogt med ganciclovir, men potensielt mye mer effektivt mot HHV6. Valcyte omdannes til ganciclovir i kroppen, og ganciclovir griper forstyrrende inn i virusets replikasjonsprosess.

CMX001 – en variant av cidofovir – er meget effektivt mot mange DNA-vira og er tre ganger bedre enn cidofovir mot alle typer herpesvirus i laboratoriet. Dets antivirale aktivitet i dyreforsøk er også veldig gode. I det første kliniske forsøket ble det tålt godt.

CMV423 – dette er en ny sammensetning som er veldig effektivt mot HHV6 og cytomegalovirus.

HPMP-5-azal – seks ganger mer effektiv mot HHV6 enn cidofovir. Det er mye mer effektivt og behovet for legemiddelet er mindre. Dette er viktig fordi toksisitet (giftighet) er et stort problem ved cidofovir. Muligens er HPMP-5-azal en stor fulltreffer.

Marabavir (MBV) – hemmer replikasjon av cytomegalovirus. Forskningsstudien er i fase III. MBV virker godt mot Epstein-Barr virus. I motsetning til tidligere rapporter, virker det muligens også godt mot HHV6. Det er omtrent 50-100 ganger mer effektivt enn cidofovir i noen forsøk.

Arylsulfone derivater – god antiviral aktivitet, blant de mest potente antivirale legemidlene.

K. Yao.

Valomaciclovir, foscarnet-AZT og HHV6 – Laboratorieforsøk tyder på at bruk av Valomaciclovir og foscarnet-AZT i kombinasjon resulterte i mer enn 90 % suppresjon av HHV6 etter tre dager. Dette legemidlet testes ut i et klinisk forsøk ved University of Minneapolis for å behandle pasienter med Epstein-Barr mononukleose (kysseesyke).

Rapport fra salen: En ME/CFS-lege om antivirale terapier ved ME/CFS.

Dr. Kenny De Meirleir. Antivirale behandlingsstrategier ved ME/CFS.

"Ved bruk av en kombinasjon av immunmodulatorer, antivirale midler, ernæringsmidler og antibiotika, er vi i dag i stand til å oppnå akseptable kliniske resultater hos 70 % av ME/CFS-pasientene."

Dr. De Meirleir har behandlet flere tusen ME/CFS-pasienter. Han pekte på hvor lite harde data som foreligger om effekt av antivirale midler ved denne sykdommen.

Antivirale terapier

Immunglobuliner – kan være nyttig for ME/CFS-pasienter ved at de nøytraliserer virale antigener og rebalanserer immunsystemet. Det er vist blandede resultater ved placebokontrollerte studier. En studie på unge tyder på at immunglobuliner kan være svært effektive. Han bruker lavdoser av IgG1 eller IgG3.

Antivirale legemidler – igjen får vi høre at det store problemet ved denne type behandling er knyttet til diagnostikk. Leger trenger gode og pålitelige virale markører for å avgjøre hvilke antivirale midler som vil ha effekt på hvilke pasienter. Inntil slike gode markører foreligger, må man fortsette å bruke bredspektrede antivirale midler og immunmodulatorer som enten kan være effektive eller ineffektive mot et spesifikt patogen (sykdomsfremkallende mikroorganisme).

Ampligen – leger som bruker dette midlet har nå 20 års erfaring med det. Han fortalte at to dobbeltblinde, placebokontrollerte, og to åpne studier (der både pasient og lege vet hvilket medikament som er brukt) har vist økt kognitiv funksjon og treningskapasitet. Ampligen kan være spesielt effektivt hos ME/CFS-pasienter som har hatt Epstein-Barr (EBV) virusinfeksjon.

Kutapressin (Nexavir) – i laboratorieforsøk hemmer kutapressin (nå kalt for Nexavir) replikasjon av EBV i infiserte makrofager. Praktisk erfaring tyder på at kutapressin har effekt. Dr. Enlander har upubliserte data som tyder på at 63 % av ME/CFS-pasientene responderer på den type kutapressin han bruker (Hepapressin) i kombinasjon med B12. Dr. De Meirleir fant at 70 % av hans pasienter responderte ganske godt på Nexavir (det førte til en økning på 20 eller mer på Karnofsky skala i løpet av seks måneder).

Dette er omtrent en dobbelt så stor økning som dr. Cheneys pasienter viste etter behandling med porcine cell factors (cellefaktorer fra svin).

Aciclovir – det er ikke påvist noe effekt ut over placeboeffekten. Ingen positive immunologiske effekter.

Amantadine – hemmer viral infeksjon i cellen og øker dopaminerg aktivitet i hjernen. Amantadine er blitt brukt i årevis for å lindre utmattelse hos MS-pasienter. Dr. De Meirleir fortalte at det lindret utmattelsen ved ME/CFS også, men i en randomisert studie (crossover study) viste pasientene ingen vesentlig effekt, og behandlingen førte til flere bivirkninger.

Thymalfasin (Zadaxin) – er et nytt legemiddel som er brukt i Italia og Asia for å bekjempe kronisk hepatitt C. Svært gode resultater er rapportert ved utprøving på ME/CFS-pasienter i Europa. Det er planlagt en placebokontrollert studie.

Azitromycin - et antibiotikum som synes å ha antivirale egenskaper og som er i stand til å passere blodhjernebarrieren, et viktig poeng når det gjelder infeksjoner i sentralnervesystemet. En studie viste en responsrate på 50 % ved ME/CFS. Studier av henholdsvis dr. De Meirleir (Belgia) og dr. Nicolson (USA) viste like resultater.

Cort Johnsons egne kommentarer

Fremtiden – handler om å bruke nye redskaper som kan måle gen- og proteinekspresjon og ha bedre utviklede protokoller for diagnostikk av virusinfeksjoner som gjør det mulig å klassifisere ME/CFS-pasienter i riktig undergruppe. Da kan man starte behandlingen med (nye) effektive antivirale medikamenter eller gi pasientene andre former for behandling.

Dette behøver ikke å være så vanskelig som det høres ut. Dersom den teknologien som brukes for å bestemme gen- og proteinekspresjon klarer å skille mellom undergrupper, kan resten, så langt Cort Johnson forstår, bli enkelt og billig. Ut fra det Johnson har hørt, er det ikke spesielt dyrt eller spesielt vanskelig å undersøke forekomsten av én eller et par oppregulerte gener – nøkkelen er å finne dem.

Nyhetene om genekspressjon er ganske gode. Dr. Kerr har klart å gjenta sine tidligere funn, noe som er et stort skritt fremover. Det synes som om nesten hver eneste store forskergruppe, fra CDC til Whittemore Peterson Institute til Montoyas forskningsgruppe og til National Institute of Health, undersøker dette nøye. Dr. Kerr mener at han har identifisert noen undergrupper, men det er enda ikke klart hvor godt definert de er.

Genekspressionsstudiene er dog ikke kommet så langt at man nå kan identifisere, la oss si, en undergruppe med HHV6 infeksjon i sentralnervesystemet. Dr. Kerr har gjentatt sine funn når det gjelder økt aktivisering i et gen som er kjent for å være oppregulert under Epstein-Barr virus infeksjon. Dette tyder

på at det er mulig å definere en undergruppe med viral reaktivering. Ved genekspressionsundersøkelser i den australske Dubbo-studien, fant man på en annen side få viktige sammenhenger mellom genekspressjon og postinfeksiøs ME/CFS-pasienter med akutt sykdomsstart. Dr. Lloyd tror ikke disse sammenhengene spiller noen stor rolle.

En nøkkel til å få mer kunnskap om konsekvensene av genekspressjoner kan være å foreta analyser der man kombinerer kliniske, laboratoriske og genekspressionsdata for å spore opp spesifikke undergrupper av pasienter. Dette ble forsøkt gjort i farmakogenomikk-prosjektet i 2006, men resultatene var ganske blandede. Vinneren av CAMDA konkurransen brukte samme datasett og klarte ved hjelp av komplekse, multidimensjonale analyser å identifisere et gen (forkhead box gen) som var assosiert med immunologisk utarming. På grunn av mangel på pålitelige data om patogenet, kan det kanskje være slike komplekse multivariate analyser som til slutt vil gjøre det mulig å finne patogenet eller andre undergrupper.

Forkhead box-studien var en av de mest forfriskende studiene som kom ut av anstrengelsene som ble gjort i forbindelse med farmakogenomikk-prosjektet. Man kan lure på om dette arbeidet bare ble lagt på hyllen når finansieringen av dette CDC-forskningsprogrammet tok slutt. Mer informasjon om CAMDA finnes her:

<http://phoenix-cfs.org/CAMDA%2006.htm>

Her kan man lese et av de innsendte bidragene i CAMDA-konferansen: http://camda.bioinfo.cipf.es/camda07/agenda/pdfs/submission_14.pdf

Hvis forskere kan finne nøkkelindikatorer på tvers av et utvalg tester, burde de være i stand til å formulere en algoritme som man kan teste ut på en billig måte. En slik algoritme kan f. eks. være slik; undergruppe A = lavt kortisol pluss X, Y, Z, oppregulerte gener + D og C parametere. Slike studier er dyre, og det vil kreves store offentlige forskningsmidler for å kunne realisere dem.

Dubbo: Overhodet ikke død.

Andrew Lloyd. Undersøkelse av patogenesen ved postinfeksiøs utmattelse i Dubbo-studien (DIOS) i Australia hadde til hensikt å finne ut konsekvensene av infeksjon med Epstein-Barr virus (EBV), Ross River virus (på norsk også kalt australsk epidemisk polyartritt) og Q-feber som er fremkalt av en rickettsie (en liten bakterie som heter Coxiella burnetii) som gjerne smitter fra dyr.

Dubbo-forskerne har hatt problemer i det siste. Da denne CFS-forskergruppen som ble sponset av CDC slapp opp for midler, ble prosjektet overlatt til seg selv. Forsøk på å få flere forskningsstipend fra National Institute of Health mislyktes på uforklarlig vis og forlot dem på dypt vann. Man lurte på om Dubbo-

prosjektets tid, en gang et skinnende lys i ME/CFS-forskningen, var over. Men på en eller annen måte har de klart å holde det gående.

Dubbo-studien har egentlig ikke satt ME/CFS-verdenen i brann heller. Dr. Lloyd annonserte ganske kategorisk at verken infeksjons aktivitet eller immunologisk overaktivering var selve drivkraften i sykdommen. Dette utsagnet ble ikke godt mottatt av flere forskere. Det hjalp heller ikke at man ved Dubbo-studien fant ut mer om hva ME/CFS ikke er, enn hva det er. Så langt tyder deres resultater på at ME/CFS ikke skyldes manglende evne til å bekjempe infeksjonen, eller at det foreligger en for stor eller for liten immunrespons.

Dr. Lloyds ferske uttalelse (som var basert på deres funn) om at han mener juryen fortsatt overveier om genekspressjon kan fortelle oss noe om sykdommen, ble nok ikke hilst svært velkommen i flere leire. Man begynte å lure på om Dubbo-studien noen gang ville komme opp med noe positivt om ME/CFS?

Grav dypere: En gjennomgang av Dubbo-studien: <http://phoenix-cfs.org/DubboStudies.htm>

En bemerkelsesverdig enighet.

Men Dubbo-studien har nå kommet sterkt tilbake. Data fra gruppene med de forskjellige smittestoffene (EBV, Ross River virus og Q-feber (Coxiella burnetii)) er nå blitt analysert, og de viser alle en bemerkelsesverdig samstemmighet. Hos alle de tre gruppene forsvant de akutte symptomene (feber, sår hals, etc.) og etterlot utmattelse samt smerter i muskulatur og ledd, og hos noen, stemningslidelser.

Frekvensen av infeksjonsutløst utmattelse, eller ME/CFS, er nesten identisk etter 12 måneder (6 %) og 24 måneder (3 %) ved alle disse tre sykdomsgruppene. Hovedfunnene i de innledende undersøkelsene ble gjentatt for hver av gruppene. Det viste seg at de første funnene ikke skyldtes at forskerne eventuelt hadde sett etter feil patogen (Epstein-Barr virus) som noen har hevdet, men at de var et resultat av vanlige konsekvenser for ME/CFS-pasienter med akutt sykdomsstart.

Ulike smittestoffer (patogener)/ulike pasienter = samme sykdom.

Tenk på hvor ulike disse smittestoffene er for å få en forståelse av hvor bemerkelsesverdige disse funnene er. Epstein-Barr virus rammer yngre mennesker, Ross River virus rammer middelaldrende personer, mens Coxiella burnetii rammer bare middelaldrende menn i landbruksfunn. To av smittestoffene er virus og ett er en bakterie. Disse smittestoffene gir ulike symptomer den første tiden, men de fører ikke bare til samme type ME/CFS. At disse ulike infeksjonene også resulterer i samme hyppighet av ME/CFS, er bemerkelsesverdig!

Før den siste undersøkelsen (se senere), var det eneste avviket som Dubbo-gruppen hadde klart å dokumentere, at pasienter som fortsatt var syke etter de innledende infeksjonene hadde vært hardt rammet i den første sykdomsfasen. Dr. Vollmer-Conna fortalte at det første sykdomsangrepet ikke er en bagatellmessig faktor. Dette viste seg å være en overraskende sterk indikator på hvem som ville fortsette å være syk og syntes også å kunne forutsi varigheten. De personene som ble alvorlig syke innledningsvis, fortsatte å være syke lenger.

Men dette var vel egentlig ikke så mye – det var jo bare et selvrapportert symptom - ikke akkurat en slik type fakta som kunne snu forskerverdenen på hodet. Dubbo-studien tydet likevel på at problemet ved ME/CFS oppstod veldig tidlig – allerede på den tiden da pasientene ikke visste at de skulle komme til bekjempe noe mer enn en influensa, og selvfølgelig lenge før de kunne begynne å fatte at deres liv kanskje ville bli endret for alltid. Den neste fasen i Dubbo-studien kan ha avdekket en bit av det som har hendt.

Gjennombrudd i Dubbo-studien?

Ute Vollmer-Conna. Cytokiner ved infeksjonsutløst utmattelse.

Dr. Vollmer-Conna begynte sitt foredrag med å fortelle om hvor skuffende cytokinfunnene hadde vært så langt. Cytokiner, som er immunstoffer som sirkulerer i blodbanen og skal sette i gang immuncellene når kroppen skal bekjempe en infeksjon, skaper sykdomsresponsen som gjør oss dårlige når vi er syke. Den infeksiose starten, og liknende symptomer, som er sett ved ME/CFS, synes å gjøre cytokiner til noe som passer perfekt til ME/CFS, men ved Dubbo-studien har man så langt ikke funnet en økning i cytokinnivåer etter hvert som sykdommen skred frem.

Fordi det finnes dokumentasjon som tyder på at tidlig sykdomsfasen har stor betydning, tok de en nærmere kikk på tidlige cytokindata. De fant at personer med de mest alvorlige symptomene (f. eks. de som etter hvert utviklet seg til ME/CFS-pasienter) hadde de høyeste cytokinnivåene. Men til deres store forbauselse gjaldt dette bare i akutfasen og ikke i senere sykdomsfaser.

En sykdom man begynner å avsløre. Dette funnet tyder på at ME/CFS-pasienter har en tendens til å pumpe ut flere cytokiner enn normalt tidlig i akutfasen. Så spurte forskerne seg selv om hvorfor dette skjer. De fant at ME/CFS-pasientene hadde en vesentlig (signifikant) økt risiko for å være bærere av to varianter av gener som kunne øke symptomene deres i sykdomsforløpet. (Ulike typer enkeltgener (en polymorfisme) er vanlig i befolkningen, Typisk sett synes disse variantene å kode for sterkere eller svakere genaktivitet.)

En av disse genvariantene koder for økt proinflammatorisk cytokinaktivitet. Den andre for redusert antiinflammatorisk aktivitet. Det å ha én av disse, førte i seg selv til en vesentlig risiko for sykdom, men risikoen ble betraktelig økt hos personer som var bærere av begge – dette var ganske sterke indikatorer.

Deres funn tyder på at personer som er bærere av disse genvariantene har en sterk tendens til å (a) være sykere i infeksjonens innledningsfase, (b) produsere mer cytokiner i tidlige infeksjonsfase og (c) utvikle ME/CFS. Kort sagt, den genetiske disposisjonen hos disse pasientene synes å gjøre dem utsatt for en spesielt sterk proinflammatorisk immunrespons i tidlig infeksjonsfase.

Det neste skrittet. Men hva så? Hva kan de høye cytokinnivåene føre til? Cort Johnson spurte dr. Lloyd, dr. Vollmer-Conna og dr. White om dette. Dubbo-teamets nåværende teori er at høye cytokinnivåer i tidlig infeksjonsfase endrer hjernens funksjonsmønster. Spesielt tror de at dette får hjernen til å gå over i en tilstand av hypervigilans (overårvåkenhet) der den overreagerer på signaler som kommer fra kroppen. De mente, men tok forbehold, at ME/CFS var en type posttraumatisk stresslidelse der hjernen overreagerer på indre, fysiologiske signaler (i motsetning til stimuli fra ytre omgivelser).

Lokaliseringen av problemet, hvis det virkelig er et, er det uenighet om. Enkelte tror det utgår fra amygdala, dr. White fra cinguli anterior, dr. Baraniuk fra Papez circuit, dr. Lloyd fra en annen region, mens dr. Chaudhuri og dr. Reeves tror problemet oppstår i basalganglier. Mange av disse stedene finnes i områder av hjernen som virker inn på kognisjon, emosjoner og funksjonen i det autonome nervesystem. Mye hjernebildeforskning pågår nå, og vi vil ganske snart få vite om disse forskerne er på rett spor.

Flere spørsmål. Gitt Dubbo-studiens manglende evne til å påvise en åpenbar immunologisk funksjonsforstyrrelse eller patogenaktivitet hos postinfeksiøse ME/CFS-pasienter, betyr dette at immunologiske/infeksiøse spørsmål er besvart? Tydeligvis ikke til alles tilfredshet.

CDC ser på Dubbo-studien på nytt når det gjelder cytokindata over tid, men HHV-6 Foundation stiller spørsmål ved om man har målt de rette typer cytokiner. Ved HHV-6 Foundation tror de det er mulig at den opprinnelige infeksjonen reaktiverte et sentralt smittestoff (patogen) i sentralnervesystemet (HHV6, enterovirus, endogent retrovirus). De stilte også spørsmål om dette var klarert ut. Spesielt stilte de spørsmål ved om testene som ble brukt til å måle EBV-aktivitet, i tilstrekkelig grad kunne avsløre en aktiv infeksjon. De mente at EBV EA (Early Antigen) antistofftest skulle ha vært brukt.

Spørsmålene knyttet til smittestoffdiagnostikk kompliserer virkelig dette feltet. I lunsjpausene bemerket flere forskere hvor vanskelig det er å finne smittestoff X i blodet, selv når biopsier eller obduk-

sjoner i ettertid viste at et organ var infisert. Tenk på muligheten for at det foreligger en infeksjon i sentralnervesystemet - og at enkelte forskere stiller seriøse spørsmål ved effekten av blodbaserte tester. En nyere studie viste at HHV6 kan forekomme i ryggmargsvæsken lenge etter at det er forsvunnet fra blodbanen. En annen studie fant ikke noe tegn på HHV6-infeksjon i ryggmargsvæsken, selv der obduksjon i ettertid tydet på at dette viruset hadde vært aktivt i hjernen.

Dr. Klimas spurte om teamet hadde forsøkt å undersøke om virus, f. eks. HHV6, var blitt reaktivert etter at pasientene hadde blitt syke. Kunne det opprinnelige smittestoffet (patogenet) ha skapt rom for at et annet virus kunne dukke opp? Dr. Lloyd visste ikke, og han mente at juryen fortsatt vurderer dette spørsmålet.

Biomarkør (!)(?)

Nancy Klimas. Immunmarkører ved viral reaktivering.

Dr. Klimas ser på ME/CFS fra immunologens synsvinkel. Hun ser et immunsystem som har vært ruset opp alt for lenge og er begynt å svikte. Hun eksemplifiserte dette på følgende måte. ME/CFS-pasientenes immunsystem kan sammenliknes med en bil som har gått 500.000 km og som går opp i limingen.

Hva er det i kroppen som får ME/CFS-pasientenes immunsystem til å vise hva det duger til? Dr. Klimas tror at kronisk virusinfeksjon ligger til grunn, men til forskjell fra en del andre, mener hun at dette ikke finnes bare hos 15-20 % av pasientene, men hos en enda større andel.

Man har lenge hatt dokumentasjon på immunaktivering, og dette omfatter økt celledøds (apoptose), dårlig naturlig drepeceller (NK-celler)- og T-celle funksjon, økt produksjon av proinflammatoriske cytokiner og makrofagavvik.

Forstyrrelsene i naturlig drepecellefunksjon er et hovedproblem ved ME/CFS, men det er en hake ved det – det er svært dyrt å teste ut. Dette har ført dr. Klimas og dr. Fletcher til å lete etter billigere tester som kan avdekke dårlig naturlig drepecellefunksjon, og de tror nå de har funnet en annen substans som kan testes, nemlig neuropeptid Y. Ved å gjøre dette, får de dobbelt uttelling: en billigere test som kan gi holdepunkter for hva som forårsaker problemet.

"En veldig god biomarkør for ME/CFS" ?

Vi har flere ganger hørt at det kan finnes en biomarkør for ME/CFS, men årene har gått uten at man har funnet frem til noen. Nå mener dr. Klimas at CD26, en reseptor som finnes på immunceller og i oppløselig form i blodet, er en veldig god biomarkør. Denne reseptoren reflekterer tydeligvis immunologisk utarming og er sterk signifikant økt ($p < .0000$) hos ME/CFS-pasienter.

Etablering av en nevroimmunologisk forbindelse – neuropeptid Y. Biomarkøren CD26 er viktig, men det er også store nyheter når det gjelder en substans som kalles neuropeptid Y (NPY). Man hører mye om en nevroimmunologisk forbindelse ved ME/CFS, men lite om direkte dokumentasjon på dette. Neuropeptid Y kan være et stoff som bygger bro mellom det forskerne leter etter.

NPY lagres i nerveender i det sympatiske nervesystem og frigjøres samtidig med nervestoffer som kalles katekolaminer (noradrenalin, adrenalin). Nye dokumentasjon tyder på at aktiviteten i det sympatiske nervesystem, som er en del av stressresponsen, er økt ved ME/CFS. Logisk sett kan også NPY-nivået være økt ved ME/CFS. Undersøkelser viser at nivået faktisk er statistisk signifikant ($p < .001$) forhøyet. Denne stressforbindelsen er interessant og NPY-nivået er assosiert med økt stressindeks. Når man tar dette i betraktning, er det ikke overraskende at økt sinne, forvirring, frustrasjon etc. forekommer.

Grav dypere: Nancy Klimas om immunforstyrrelser og fremtiden for ME/CFS:

<http://phoenix-cfs.org/PRKlimasCFS08.htm>

De amerikanske legene Fletcher og Klimas og deres team, er et av få forskergrupper som har klart å skaffe finansiering fra National Institute of Health (USA). De har fått midler til å studere ME/CFS-pasienter i mer enn 15 år. Cort Johnson spurte dr. Fletcher om det var lettere å få forskningsmidler nå. Hun så på ham, lo og sa 'tuller du'? Deres siste forskningsstipend skal finansiere studier på immunologiske parametere når ME/CFS-pasienter opplever 'gode dager' og 'dårlige dager'. Søknaden om finansiering av dette prosjektet måtte gjennom tre runder før den ble akseptert. Hun sa at søknaden ble totalt avvist frem til den ble endelig godkjent, og at sammensetningen av bedømmelseskomiteen er viktig.

Suzanne Vernon. Genetisk variasjon og endret immunaktivitet ved ME/CFS.

Dr. Vernons foredrag fikk virkelig noen av tilhørerne til å summe sammen. Hun har lett etter mønstre i store, komplekse datasett som inneholder gen-ekspresjon, genpolymorfisme og laboratoriedata. Det er samme type ultramoderne teknologi som ble brukt i farmakogenomikk-studiene. Dette er ikke siste nytt innen ME/CFS-stoff, men starten på en helt ny periode. Det er en ny måte å vurdere komplekse, multisystemiske sykdommer på.

Hennes dokumentasjon tyder på at ME/CFS virkelig er en multisystemisk sykdom, men i en skala som man tidligere ikke har fundert over. Vi må vente på resultatene som forhåpentligvis kommer om noen uker. Men det er tilstrekkelig å si at hennes ferske funn tyder på at hele systemer, ikke bare x- eller y-celler, ikke fungerer normalt ved ME/CFS. Dette er en fascinerende teori.

HPA (hypotalamus-hypofyse-binyre)-aksen – en viktig del av stressresponssystemet, synes å være bunnplanet i dette scenariet av systemiske forstyrrelser. Dr. Vernon var leder for CDCs farmakogenomikk-prosjekt som gjentatte ganger endte opp med å peke på HPA-aksen, og da spesielt binyrehormonet kortisol. Etter dette har CDC produsert en rekke vellykkede artikler om emnet. I sammendraget som fulgte hennes foredrag, fremhevet hun HPA-aksen og hevdet at "nedsatt aktivitet i HPA-aksen fører til nevroendokrine og immunologiske endringer".

Hva er så dokumentasjonen på dette? Og hvilke endringer er det hun egentlig snakker om? Vi må vente til artikkelen blir publisert.

Grav dypere: Farmakogenomikk-artiklene –

oversikt: <http://phoenix-cfs.org/PharmacologyIntro.htm>

Utmattelsessyndromene

Peter White. En oversikt over infeksjonsutløst utmattelse: CFS eller hva?

Etter som tiden går forsøker forskere å grave seg stadig dypere inn i utmattelsessyndromene. Dr. White, en velkjent britisk psykiater, stilte spørsmål om postviral utmattelse etter infeksjos mononukleose (kysesyke) er forskjellig fra kronisk utmattelsessyndrom/ME.

Utmattelsen etter infeksjos mononukleose er ikke bagatellmessig. Studier viser at omtrent 40 % av pasientene som rammes av dette, vil klage over utmattelse seks måneder etter sykdomsstart og at 12 % vil gå til det skrittet å oppsøke lege i løpet av ett år. De fleste synes å bli friske over tid.

Stemningslidelser, postinfeksiøst utmattelsessyndrom (PIFS) og ME/CFS. De fleste som får postinfeksiøst utmattelsessyndrom (PIFS) utvikler ikke ME/CFS. De lider ofte av depresjon i en tidlig fase, men denne forsvinner raskt. Interessant nok fortalte dr. White at den depresjonsprosessen som finnes ved ME/CFS er unik. Man kan finne alle typer faktorer som kan forutsi hvilke pasienter med PIFS som vil utvikle depresjon, men dette kan man ikke ved ME/CFS. Faktisk var dr. White helt klar på at ME/CFS ikke er, som det har vært påstått i årevis, en form for atypisk depresjon.

Dr. Enlander stilte spørsmål om forbindelsen mellom stemningslidelser og ME/CFS. Dr. White mente at denne forbindelsen var ganske komplisert. Depresjon er en risikofaktor for kronisk utmattelsessyndrom, men den er ikke en sterk drivkraft. Andre faktorer enn depresjon, men som man i dag ikke kjenner til, kan tenkes å være enda viktigere faktorer for å utløse ME/CFS. Dr. White bemerket at mange ME/CFS-pasienter ikke er deprimert.

PIFS og ME/CFS: like, men forskjellige. At både pasienter med PIFS og ME/CFS hadde en større sannsynlighet for å ha vært hos lege på grunn av utmattelse før de ble syke, tyder på at prosesser som

allerede da var til stede, senere ble forsterket. Et funn om at PIFS-pasienter synes å ha flere infeksjoner enn normalt før de får PIFS, tyder på at de kan ha immunologiske problemer på forhånd. (Dr. Chia rapporterer at han ser den samme prosessen.) På den annen side synes ME/CFS-pasienter oftere å ha hatt stemningslidelser enn PIFS-pasienter eller friske kontroller før de ble syke. PIFS-pasienter synes å lide av innsovningsproblemer, mens ME/CFS-pasienter synes å oppleve økt søvnbehov (hypersomni).

Det er interessant at det vokser frem data som tyder på at ikke alle infeksjoner utløser CFS/ME. For eksempel synes ikke smittestoffer som gir influensa å gjøre det. Bare for moroskyld gjetter dr. White på at omtrent 20.000 mennesker i USA får ME/CFS etter mononukleose hvert år (60 per dag).

Aktivitet og ME/CFS. Dr. Bell stilte spørsmål om hvilken rolle aktivitet synes å spille før man blir syk av ME/CFS. Dr. White svarte at det er økende dokumentasjon på at både lavt og høyt aktivitetsnivå kan utgjøre en fare for å utvikle sykdommen. Han sa at mennesker som opplever utmattelse og fortsetter med trening, har en økt risiko for å bli rammet av ME/CFS.

Dr. Lloyd uttalte at atferdsterapier var nyttige i begynnelsen av sykdomsprosessen. Dette var en interessant uttalelse med tanke på at mennesker som presser seg gjennom slike terapier (eller trener) setter

seg selv i fare. Tydeligvis oppfordrer man ikke lenger innenfor atferdsterapi ved ME/CFS til at man skal ignorere eller benekte sykdommens utslag?

Man undrer seg om disse atferdsteoriene faktisk reduserer aktivitetsnivået? Eller legger de nå mer vekt på at man må sørge for å få nok søvn i sykdommens innledende fase? I et annet intervju vil dr. Friedman peke på at de fleste ME/CFS-pasienter er for aktive for sitt eget beste:

<http://phoenix-cfs.org/InterviewFriedmanResearch.htm>

Cort Johnson takker HHV-6 Foundation og PANDORA for deres hjelp med å delta på konferansen i Baltimore. Han takker også HHV-6 Foundation for deres kommentarer til dette referatet.

Referanse:

Cort Johnson. The Symposium on Viruses in Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), June 2008. Phoenix Rising - CFS A Guide to Chronic Fatigue Syndrome.

Referat del I:

<http://phoenix-cfs.org/ConHHV6PtI.html>

Referat del II:

<http://phoenix-cfs.org/ConHHV6PtII.html>

Referatet er oversatt og gjengitt med tillatelse av Cort Johnson.

Referat fra den internasjonale biomedisinske konferansen om ME i Cambridge, England, 6. mai 2008

av Eva Stormorken

Referatet er basert på abstraktene som ble utlevert og foredragene som ble holdt. Ellen Piro, Anna Louise Midsem og Eva Stormorken representerte Norges ME-forening på konferansen som var arrangert av ME Research UK (MERUK). Denne organisasjonen er en ideell organisasjon som fokuserer på forskning på ME. Det er ikke en pasientorganisasjon. Konferansen fant sted på Wellcome Trust Conference Centre.

I et eget skriv ønsket dr. Vance Spence og dr. Neil Abbot fra MERUK alle velkommen. Denne biomedisinske konferansen var delt inn i ulike sesjoner som fokuserte på sirkulatoriske (vaskulære) aspekter, fremskritt innen genetikk, kliniske og diagnostiske aspekter og diskusjon av den siste utviklingen. Et av målene med konferansen var å bringe sammen eksperter fra ulike disipliner, også noen uten erfaring i ME, fordi man forsøker å generere forskning på området for å løse tilstandens iboende problemer.

Den mest brukte definisjonen av CFS(ME) ble publisert i 1994 av Fukuda og medarbeidere etter en konsensuskonferanse sponset av CDC (Sentrene for sykdomskontroll og forebygging, Atlanta, USA). Den ble laget på bakgrunn av kritikk mot den foregående definisjonen, også kalt Holmes-definisjonen, fra 1988 som ble ansett for å være for streng. Fukuda-

definisjonen krever tilstedeværelse av følgende hovedkriterier: kronisk utmattelse (vedvarende eller tilbakevendende) i mer enn seks måneder og som ikke tidligere har forekommet, ikke lindres av hvile, ikke er et resultat av pågående anstrengelse og må føre til en vesentlig reduksjon i aktiviteter og føre til vesentlig svekket funksjonsnivå. I tillegg må minst fire av åtte underkriterier tilfredsstilles: sår hals, kognitive symptomer, ømme lymfeknuter, muskelsmerter, smerter i flere ledd, hodepine, ikke-gjenoppfriskende søvn og anstrengelsesutløst sykdomsfølelse. Kognitive og nevropsykiatriske symptomer kan være til stede, men definisjonen medfører eksklusjon av klinisk viktige medisinske tilstander som melankolsk depresjon, stoffmisbruk, bipolare lidelser, psykoser og spiseforstyrrelser.

Selve definisjonen er en del av problemet ved ME/

CFS. Og hvorfor er det slik? Definisjonen bygger på utmattelse (fatigue) som hovedsymptom. Av den grunn hater mange av pasientene som faller inn under merkelappen CFS denne betegnelsen. De kaller det F(atigue)-ordet, fordi utmattelsen i seg selv, for mange, ikke er hovedproblemet. Og ordet utmattelse er ikke det mest dekkende for hvordan de vil forklare sin sykdom. Av den grunn er det nå en bred oppfatning om at 1994-definisjonen har flere begrensninger. Dette omfatter blant annet at symptomene er selvrapporterte (f. eks. er de kliniske symptomene som måtte foreligge ved bruk av 1988-definisjonen blitt fjernet), de begrepsmessige kriteriene er vage (f. eks. utmattelse (fatigue), sykdomsfølelse (malaise) og ikke-gjenoppfriskende søvn), definisjonens spesifisitet er dårlig, noe som gir rom for at heterogene pasientgrupper (f. eks. pasienter med somatoforme lidelser, fibromyalgi, etc.) faller inn under paraplybetegnelsen utmattelse (fatigue) (Salit 1996; Jason og medarbeidere 1999). Denne definisjonen klarer ikke å skille ut pasienter på basis av sykdomsgrad eller funksjonsnivå. Faktisk er det en voksende erkjennelse av at den gjeldende "CFS"-betegnelsen i CDC-definisjonen fra 1994 av Fukuda og medarbeidere er en urimelig altomfattende diagnostisk konstruksjon, noe som førte Simon Loblay (1995) til å stille det ontologiske (hva som er virkelighet) spørsmålet: *"Er CFS en gjenkjennbar entitet med en unik patofysiologi, eller er det et lappeteppes av vanlige, uspesifikke symptomer med mange årsaker, feilaktig betegnet som et syndrom?"* Som eksempel på dette kan nevnes et arbeid som er utført i Dundee (Skottland) der de sammenliknet tre grupper av pasienter som alle tilfredsstilte kriteriene for CDC-1994: pasienter med ME, de med Gulf krig-sykdommen og pasienter med en klar historie når det gjaldt eksposisjon for organofosfatpesticider. De viste klare forskjeller på gruppene ved måling av flere parametere inkludert muskelsmerter og fysisk og mental status (Kennedy og medarbeidere 2004). En høy andel av pasienter i hver gruppe hadde muskelsvakhet i armer og ben, noe som indikerer at kliniske tegn faktisk kan finnes hos disse pasientene dersom legen bryr seg om å gjøre en full fysisk undersøkelse. Slike viktige funn vil bli utforsket i senere arbeid.

Det finnes også andre definisjoner enn CDC-1994. Det siste forsøket på å revidere denne er den kanadiske definisjonen (Carruthers og medarbeidere 2003), og den er basert på klinisk erfaring med et svært stort antall pasienter. Det vil imidlertid ta noe tid før den kanadiske definisjonen erstatter CDC-1994 definisjonen i forskning og klinisk praksis. Når man sammenlikner vitenskapelige studier er det viktig å huske på at det er benyttet ulike definisjoner av ME/CFS, og dette kompliserer tolkning og sammenlikning av funn. Man kan se av oversikten nedenfor at det har vært gjort flere forsøk de siste tiår på å utarbeide diagnostiske kriterier for sykdommen. Hver enkelt

definisjon er problematisk fordi den delvis reflekterer forfatterens spesielle interesser og tar lite hensyn til den omfattende litteraturen fra tiden før 1988 som dannet grunnlaget for myalgisk encefalomyelitt som en distinkt, klinisk entitet basert på epidemiske og endemiske sykdomstilfeller. Her følger et utvalg av definisjoner av utmattelsesliknende sykdom hos voksne fra perioden 1988-2003.

- * Kanadisk, klinisk case definisjon for ME/CFS utarbeidet av en internasjonal ekspert konsensusgruppe, 2003
- * CDC-definisjon av CFS i 1994 av Fukuda og medarbeidere
- * Verdens helseorganisasjon, 1994 (ikke klinisk)
- * Oxford-kriteriene (UK) av Sharpe og medarbeidere, CFS-definisjon, 1991
- * Australske CFS-kriterier av Lloyd og medarbeidere, 1990
- * London-kriteriene av Dowsett og medarbeidere, ME-kriterier fra 1990
- * CDC-1988-definisjonen av CFS av Holmes og medarbeidere, 1988

Eldre litteratur

- * Epidemisk nevromyasteni (Parish 1978)
- * Myalgisk encefalomyelitt (Acheson 1959)
- * Epidemisk nevromyasteni (Henderson og Shelokov 1959)

Hva var denne tilstanden myalgisk encefalomyelitt som eksisterte før 1988 da den ble innordnet under CFS-konstruksjonen, og som pasienter fortsatt refererer til som ME i populærlitteratur? Myalgisk encefalomyelitt ble først definert av Acheson (1959). Man fant at dette sykdomsbildet hadde forekommet i epidemiske og sporadiske former. Det ble antatt at tilstanden var et resultat av en pågående eller vedvarende virusinfeksjon. Tilstanden er blitt definert som en systemisk lidelse, karakterisert av markert muskeltrettbarhet (ikke bare svakhet), muskelsmerter, ømhet eller hevelse, varierende involvering av sentralnervesystemet, (nedsatt evne til å koordinere bevegelser (ataksi) og angrepne hjernenerver, muskelsvakhet), og/eller svekkelse av sensorisk impulser som følge av nevronal skade, svekket hukommelse, søvnforstyrrelser etc., forstyrrelser i sirkulasjonssystemet (ortostatisk takykardi, blekhet), reticulo-endothelial funksjonsforstyrrelse og tilbakevendende influensaliknende symptomer med muskelsmerter.

Fra 1934-1990 var det minst 63 utbrudd av epidemisk størrelse, alle godt dokumentert og fordelt geografisk over områdene Nord-Amerika, (29 utbrudd), Storbritannia (16 utbrudd), resten av Europa (11), Australasia (4), Afrika (2) og Asia (1). En av de mest undersøkte utbruddene, og kanskje mest kontroversielle, skjedde på Royal Free sykehuset i London i 1955. Da ble 292 personer rammet. Faktisk

kan utbrudd fortsatt forekomme, og noen av pasientene som nå faller inn under CDC-1994 CFS-definisjonen har kliniske trekk lik de klassiske beskrivelsene av postinfeksiøse ME-pasienter beskrevet ovenfor. Det faktum at man fortsatt er klar over disse detaljene skyldes i stor grad dr. J. Gordon Parish. Dr. Parish har over mange år samlet rapporter om disse utbruddene av ME (Parish 1978; Shelokov & Parish 1989). Han har et komplett arkiv over relevant litteratur. En fullstendig liste over disse referansene finnes på MERUKs nettside: www.mereseach.org.uk

Gitt den heterogene naturen av betegnelsen CFS (kronisk utmattelsessyndrom) og de ulike måter å definere tilstanden på, er det trolig ingen overraskelse at mange av de biomedisinske studiene som er gjort på sykdommen – et relativt lite antall gitt problemets omfang – viser sprikende resultater. På tross av dette har forskjellige forskergrupper imidlertid funnet en rekke fysiologiske og biokjemiske avvik hos grupper av CFS-pasienter. En oversikt over relevante studier med full referanseliste finnes på ME-foreningens nettside (www.me-forening.no) og inkluderes derfor ikke i dette referatet.

Professor dr. Nancy Klimas fra Universitetet i Miami, Miller School of Medicine

Referatet starter med en oversettelse av sammenhengen i Klimas & Koneru sin artikkel som ble publisert i tidsskriftet *Current Rheumatology Reports* i 2007. Fremgangen innen forskning når det gjelder å identifisere underliggende årsaker det siste året har vært stor. Data fra mikromatriseundersøkelser av gener har ført til en bedre forståelse av sykdomsutviklingen. Nyere forskning har undersøkt gensignaturer, beskrevet biologiske undergrupper og foreslått mulige, målrettede behandlinger. Studier av akutte virusinfeksjoner viste at den eneste og viktigste prediktoren for vedvarende utmattelse var hvor hardt man var rammet av infeksjonen innledningsvis. Genomiske studier har vist at man ved vedvarende tilfeller finner Epstein-Barr virusspesifikke gener og dokumentasjon på avvik i mitokondrienes funksjon. Mitokondriene er kroppens kraftverk og finnes i kroppens celler. Forskning på immunologiske funksjonsforstyrrelser har ført til økt kunnskap om cytotoxiske funksjonsforstyrrelser i naturlige dreperceller ved hjelp av kvantitativ undersøkelse av intracellulære perforiner og granzymmer. Annen forskning har konsentrert seg om undergrupper av pasienter som har reaktivert virusinfeksjon. Denne fremgangen innen forskning burde føre til målrette terapier som har virkning på immunfunksjonen, reguleringen av hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen (HPA) og vedvarende viral reaktivering.

I sitt foredrag uttalte Klimas at sykdomsdefinisjonen (Fukuda 1994) er vanskelig og veldig kontroversiell og at CFS er et forferdelig navn på denne sykdommen. Derfor er det flere som ønsker å komme

bort fra kriteriene i denne definisjonen og heller identifisere undergrupper basert på biologiske data, dvs. at diagnosen kan stilles på bakgrunn av biomarkører. CDC-1994 er den mest anvendte definisjonen som brukes ved forskning, og de viktigste aspektene er anstrengelsesutløst tilbakefall og utmattelse. De kanadiske kriteriene er utarbeidet til klinisk bruk, den er mer praktisk og er også egnet i undervisningsøyemed. Kanada-definisjonen inneholder mange sjekkpunkter og krav om antall kriterier som må oppfylles for at diagnosen kan stilles. Se nettsiden: <http://www.iacfsme.org/>

Det er også laget en egen definisjon som skal brukes når diagnosen skal stilles på barn. Tidligere har det ikke eksistert noen barnedefinisjon, men nå er det nedlagt svært mye arbeid for å lage en definisjon som kan hjelpe legene stil å stille diagnosen (norsk oversettelse finnes på www.me-forening.no). Utmattelsen hos barn behøver ikke ha vart mer enn tre måneder før diagnosen kan stilles. Professor Klimas oppfordret alle til å ta denne pediatrike definisjonen i bruk fordi det vil gjøre det lettere å sammenlikne studier og resultater.

Når det gjelder epidemiologi, er 726 av 100 000 latinere rammet, 337 av 100 000 afroamerikanere og 224 av 100 000 hvite. Når det gjelder kjønnsfordelingen rammes 522 av 100 000 kvinner og 291 av 100 000 menn. En stor CDC-sponset undersøkelse i Wichita, USA, viste at 85 % av tilfellene var udiagnostisert (de var rammet, men hadde ikke fått noen diagnose). Kostnadene er store og medfører 50 % reduksjon i husholdningsinntekt og 9 milliarder dollar årlig i tapt produktivitet (tapt arbeidskraft) (Jason et al 2000; Reeves et al 2003). Legers holdning til sykdommen er blant annet dokumentert av Bowen og medarbeidere (2005). Gulf krig-sykdommen (Eisen et al, 2007) og ME/CFS overlapper hverandre, men det er også klare forskjeller mellom dem.

Dr. Klimas tok for seg sin modell for sykdomsutvikling. For mer detaljert informasjon om denne, kan man se på hennes powerpoint presentasjon fra den internasjonale konferansen i Oslo høsten 2007 og referatet fra denne konferansen (www.me-forening.no). Man ser den samme sykdomsutviklingen ved autoimmune sykdommer. Det foreligger først en genetisk disposisjon, deretter oppstår en utløsende hendelse eller infeksjon. Prosesser i immunsystemet, det endokrine system, det nevroendokrine system, samt psykososiale faktorer bidrar deretter til det endelige resultatet slik sykdomsbildet oppleves og opprettholdes. Klimas sa at dette over tid kan gå inn i en ond sirkel. Det er stor forskjell på å være nylig syk og syk etter 20 år. Når det gjelder spørsmålet om å klumpe sammen alle med utmattelse, uansett årsak/sykdomstilstand, er dette et spørsmål som er reist i litteraturen. Man må i følge dr. Klimas ikke klumpe alle sammen, men identifisere undergrupper. Om dette er det full enighet blant de som driver

biomedisinsk forskning på ME. Det er viktig å identifisere hvor i sykdomsforløpet pasienten befinner seg og hvilken undergruppe vedkommende tilhører for å sikre en riktig behandling.

Dr. Klimas hevdet også at alvorlighetsgraden samsvarer med nivået på proinflammatoriske cytokiner. Dette ble dokumentert i forbindelse med orkanen Andrew som feide over Florida for noen år siden (Lutgendorf et al, 1995). Den stressituasjonen som pasienter med CFS opplevde som følge av tap av jobb, hjem og eiendeler, viste at økte kognitive problemer direkte samsvarte med IL-1 etter at orkanen hadde forsvunnet. Pasientene opplevde tilbakefall, og økningen i cytokinene varte mer enn seks måneder. Ellers nevnte hun at vedvarende virusinfeksjon eller reaktivering var vist ved flere typer virus. HHV6 ble påvist i spinalvæske hos 22-54 % (Ablashi, Krueger, Knox), HHV6 ble påvist i spinalvæske hos 28 av 120 (Buchwald, Peterson et al, 1993) og hos 7 av 35 (Knox og Corrigan). Enterovirus er påvist i muskulatur (Lane et al, 2003) og Epstein-Barr virus er også påvist (Archard et al, 1988; Glaser et al, 2005). Chia og Chia (2007) har dokumentert enterovirus hos mer enn 60 % ved biopsier fra magen. For flere biomedisinske funn, se en oversikt på ME-foreningens nettside om dette.

Pasientene er ikke redde for å bevege seg (Nijs et al, 2005), men de får smerter etter trening. Klimas uttalte at CFS er en kompleks sykdom, og poengterte at riktig medikament må gis til riktig pasient. Det er startet med enkelte forsøk, men det er for tidlig å konkludere noe om effekten. En tverrfaglig tilnærming er nødvendig ved dette sykdomsbildet. Professor Klimas avsluttet med å oppfordre alle til å komme til Reno i Nevada (USA) 18.-22. mars 2009. Da skal den internasjonale organisasjonen International Association for CFS/ME arrangere en stor konferanse. For mer informasjon om dette, se følgende nettsted: <http://www.iacfsme.org/>

Mer om det dr. Klimas foreleste om finnes på følgende nettside: http://www.masscfids.org/news/news_CFS-Klimas.htm

Fysioterapeut Jo Nijs, PhD, ved Vrije Universiteit Brussel, Belgia

Hans oppdrag var å gjennomgå det vi i dag vet om immunologiske funksjonsforstyrrelser inne i cellene ved ME. Sammen med Marc Frémont har han skrevet en oversiktsartikkel som er publisert i *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 2008;12(3):281-289. Her følger en oversettelse av hans sammendrag i denne artikkelen. Litteraturen konkluderer med at proteolytisk spalting av det medfødte RNase L-enzymet er karakteristisk for den dårlige reguleringen av celleimmunitet hos personer med ME/CFS. Årsaken til denne funksjonsforstyrrelsen spekuleres det på. Det finnes økende dokumentasjon på oppregulering av ulike aspekter ved signalsystemet 2-5A syntheta-

se/RNase L og at det foreligger celledød (apoptose) av immunceller. Disse forstyrrelsene er ikke bare epifenomener fordi det finnes dokumentasjon på at det har klinisk betydning. Det er rapportert motstridende resultater når det gjelder hvordan PKR-enzymet fungerer i blodceller hos ME-pasienter. Dette kan muligens reflektere ulike sykdomsstadier eller distinkte undergrupper. Den dårlige celleimmuniteten er forbundet med den dårlige fysiske prestasjonsevnen, men fremtidig forskning bør kunne avdekke hvordan denne forbindelsen er. Man kan kanskje hevde at nedsatt funksjon i dreperceller, tilstedeværelse av infeksjoner og immunforstyrrelser i celler er deler av patofysiologien ved ME/CFS som henger sammen. Men det er nødvendig med mye mer arbeid på dette området for å avdekke mulige sammenhenger. Mer innsikt i den eksakte forbindelsen vil sannsynligvis komme fra godt designede terapistudier. Vi oppfordrer til at man også vurderer treningsintervensjoner sammen med medikamentstudier. Som følge av at anstrengelsesutløst sykdomsfølelse er et av de største problemene ved treningsopplegg, kan medikamenter kanskje bidra til å dempe bivirkningene av trening, og derved også øke effektiviteten og sikre at pasientene fortsetter treningsopplegget.

Dr. Derek Enlander, Mount Sinai Medical School i New York, om sine behandlingstiltak

Basert på erfaring med ca. 800 pasienter de siste 15 år har dr. Enlander og samarbeidspartnere utviklet en behandlingsprotokoll som de hevder har hjulpet 65 % av pasientene. I sin vurdering av behandlingen har de benyttet spørreskjemaet SF-36 og diverse andre kriterier. Opprinnelig startet behandlingsprotokollen med en ukentlig intramuskulær injeksjon av kutapressin (1) i samsvar med arbeid i Texas beskrevet av Steinbach og Hermann (2,3). Studien i Texas viste at bare ca. 30 % av pasientene hadde nytte av behandlingen, og de fortsatte arbeidet i årene etterpå for å forsøke å forbedre resultatet. I tillegg gir de intramuskulært magnesium sulfat, calphosan, en kalsiumkatalysator som øker overføringen av magnesiumioner inn i myocytten (muskelcelle), metylkobalamin, folinsyre, glutatation og sporstoffene zink og molybden. Disse stoffene ble lagt inn i behandlingsforsøk som foregikk over flere år (4).

Så påpekte dr. Enlander at behandlingsprotokollen som er utarbeidet av Richard Van Konynenburg passer inn i hans teori om en defekt i metyleringssyklusen ved ME/CFS (5). Glutation, L-cystein og overflod av metionin er fremtredende faktorer i metyleringssyklusen. Metyleringssyklusen er kompleks og en integrert del av det generelle stoffskiftet i kroppen. Syklusen har også forbindelse til kreatinmetabolismen. Hos deres pasienter er det noen som har lavt serumkreatinin. Metyleringssyklusen er involvert i avgiftningsprosessen i lever og andre signalsystemer. Forgreningene er komplekse, og det er

tydelig at aminosyrer spiller en fremtredende rolle. Kutapressin/hepapressin er aminosyrekomplekser og er kjente immunreaktanter, muligvis gjennom sine forbindelser til disse sykklusene. Dr. Kerr har vist en genomdefekt hos ME/CFS-pasienter (6) som muligens forårsaker et brudd i en sentral syntetisk eller metabolsk reaksjon.

Selv om glutatton blir dårlig oppsugd (absorbert), antar de at dersom glutatton blir gitt intramuskulært eller gjennom munnen vil en viss mengde nå frem til blodsirkulasjonen. Derfor la de til en daglig kapsel med Glutathione (250 mg), L-cystein (100mg) og daglige kapsler med folinsyre (400 mg), vitamin B2 50 mg, vitamin B6 50 mg, folinsyre 2 mg, metylkobalamin (B12) 1000 mcg, zink 5 mg, magnesium sulfat 5 mg, trimetylglucin (TMG) 500 mg, kolin 100 mg, serin (ikke-essensiell aminosyre) 100 mg, N-acetylcystein (NAC) 100 mg og Picamillion 1 mg. En av deres pasienter kom fra Barcelona og introduserte for dem Blasi's ReCuperation (RECUP) som de la til sitt regime. RECUP er ikke lett å få kjøpt i New York så de brukte i stedet Lectrolyte som inneholder kalium, natrium, magnesium og kalsium i like konsentrasjoner. Dette synes å hjelpe for muskelsvakhet og smerter.

Referanser:

1. *Physician's desk reference. Kutapressin injection, 47th edition, Montvale, New Jersey: Medical Economic, 1993;2239-40.*
2. *The treatment of CFS with Kutapressin. The CFIDS Chronicle 1990; Spring Steinbach TL, Hermann WJ.*
3. *Subjective reduction in symptoms of chronic fatigue syndrome following long-term treatment with a porcine liver extract: A phase I trial. Steinbach TL, Hermann WJ et al. Clinical Infectious Diseases 1994;IS(Suppl 1):S114.*
4. *The CFS Handbook, Enlander D. New York; NY CFS Assoc.*
5. *Why is the prevalence of CFS higher in women. Van Konynenburg RA, 8th International IACFS Conference on Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and other Related Illnesses, Ft. Lauderdale, Florida; U.S.A., January 10-14, 2007.*
6. *Differentially expressed genes in chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) patients reveal seven subtypes with distinct clinical phenotypes. Kerr JR, Robert Petty, Beverly Bruke, John Gough, David Fear, Lindsey I. Sinclair, Derek L, Matthey, Selwyn CM Richards, Jane Montgomery, Don A Baldwin, Paul Kellam, Tim J harrison, George E Griffin, Janice Main, Derek Enlander, David J Nutt, Stephen T Holgate. Journal of Infectious Diseases 197 (15 April).*

Dr. Gavin Spickett, spesialist i klinisk immunologi og klinikkssjef ved

Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne

Dr. Spickett fortalte om erfaringene med behandling av ME/CFS-pasienter på de nasjonale CFS-sentrene i Nord-England. En av hovedoppgavene er å gjennomføre en medisinsk vurdering av pasientene som henvises dit. Han hevdet at de gjorde en grundig utredning, også for å lete etter andre diagnoser/sykdommer kan forklare utmattelsen. Deretter sørger de for at pasientene får en hensiktsmessig behandling. Deres undersøkelser har vist at erfarne klinikere er i stand til å avdekke at en stor andel av de henviste pasientene fra primærhelsetjenesten har en annen lidelse enn CFS. Funnene viste at selv etter opplæringsprogrammer rettet mot primærhelsetjenesten og strenge henvisningskriterier for å komme til CFS-senteret, hadde dette ikke ført til en nedgang i avdekking av alternative diagnoser. Han mente at det i mangel av en diagnosespesifikk test, var nødvendig å komme frem til en klar diagnose hos hver enkelt pasient basert på internasjonale kriterier.

Dr. Daniel Peterson, The Whittemore Peterson Institute (Nevada, USA): Turning today's research into tomorrow's cures

Annette Whittemore, grunnlegger av instituttet og nå president, skulle vært tilstede, men fordi hennes ME-syke datter hadde opplevd en akutt forverring av sin tilstand, måtte hun bli hjemme. Her følger en oversettelse av vedlagt abstrakt. Whittemore Peterson Institute (WPI: <http://www.medicine.nevada.edu/cmm/>) skal bli et komplett medisinsk forsknings-senter dedikert til pasienter med nevroimmune lidelser som ME/CFS, atypisk MS, fibromyalgi og andre liknende sykdommer. Dette unike senteret skal lokaliseres i et senter for molekylær medisin inne på området til University of Nevada, Reno, School of Medicine. Grunnleggerne av senteret mener det er et sterkt behov for et komplett diagnostikk- og behandlingssenter for slike sykdommer. Nevroimmune sykdommer som virker inn på kognisjon, hukommelse, søvn- og smertesentre øker i omfang. Slike sykdommer har konsekvenser for evnen til å opprettholde yrkesaktivitet, gjennomføre utdanning eller delta i familieliv. Altfor ofte er resultatet en manglende evne til å ta omsorg for seg selv. Disse sykdommene fører til milliarder dollar i tapte lønnsinntekter og økte helsekostnader. På tross av dette får de lite oppmerksomhet eller finansiering fra International Institute of Health (NIH) eller Sentrene for sykdomskontroll og forebygging (CDC). Alle de som er knyttet til WPI har til hensikt å bidra til en endring av disse uakseptable forholdene. Byggingen av senteret starter i september. Dette 1000 kvadratfot store bygget skal etter planen åpnes på sensommeren i 2010. Hensikten med prosjektet på 70 millioner dollar er å bringe sammen forskere, klinikere og pasienter for å fremme utveks-

lingen av nye ideer og bedre kommunikasjonen. WPI har allerede startet arbeidet med å ta tak i de mange spørsmålene som omgir sykdomsutviklingen (patogenesen) ved grupper av ME/CFS-pasienter som har fått kreft. WPI-forskere har gått sammen med forskere ved Nevada Cancer Institute for å lete etter immunologiske biomarkører som vil føre til mer effektive terapier. Det er planlagt samarbeid med epidemiologer for å avdekke de mange alvorlige komplikasjonene som inntreffer etter langvarig ME/CFS-sykdom og andre nevroimmune sykdommer. Dr. Mikovits og dr. Dan Peterson har rettet oppmerksomheten mot mangelen på forskere og medisinsk personell på feltet gjennom personlig kontakt og tilbud om samarbeid. University of California M.I.N.D. Institute og La Jolla Institute for allergi og immunologi, to meget respekterte institutter i California, har allerede uttrykt en interesse for koordinering av forskningsarbeid med WPIs forskergruppe.

Helt nylig presenterte forskere fra universitetet i Nevada og WPI fem nye studier for CFIDS Association of America. Tre av de involverte personene har aldri arbeidet med ME/CFS før. WPI og HHV-6 Foundation har bestemt seg for å finansiere en studie av dr. Mariana Bego som skal undersøke latente gener hos HHV-6 virus. Hensikten er å finne ut hvor mye skade som skjer selv når dette nevrotrope (som søker mot nervesystemet) viruset ikke replikeres. Dr. William Murphy, PhD, kreftbiolog og immunolog, er valgt som leder av Avdeling for mikrobiologi og immunologi ved Nevada universitetet, og han har også takket ja til å tiltre et professorat ved avdeling for immunologi ved WPI. Finansiering av WPI skjer ved hjelp av føderale midler sammen med private donasjoner og har gjort det mulig å realisere instituttet. Føderale myndigheter bevilget nylig 1.6 millioner dollar til støtte av innkjøp av medisinsk utstyr som SPECT-skanner for hjernebildeundersøkelser og en 12 fargers flow cytometer til bruk i immunologiske studier. Det siste året har vært travelt og suksessrikt når det gjelder dannelse av ulike komiteer, skaffe forbindelser med universiteter og inngå forpliktende samarbeid, organisering av topp laboratorier for basalvitenskap og translasjonell vitenskap, sikring av samarbeid og oppdagelse av ny og effektiv behandling for pasientene. Dr. Peterson, dr. Mikovits, Mike Hillerby, dr. Lombardi, dr. Knox og utallige andre fortsetter å dedikere sin tid og sine resurser for å utvikle dette fantastiske instituttet. Enten dette teamet jobber i laboratoriet, tar seg av pasienter eller driver lobbying på vegne av alle de som er rammet av disse sykdommene, er de sikre på en ting: de som jobber ved instituttet vil ikke stoppe før de har funnet frem til pålitelige diagnostiske markører og mer effektive behandlingsstrategier, oppdaget en kur eller vet hvordan man kan forhindre at mennesker blir rammet av en livslang lidelse som følge av disse sykdommene.

Dr. Julia Newton, Institute for Cellular Medicine, Newcastle University (UK), holdt foredrag om autonom funksjonsforstyrrelse

Dr. Newton og hennes team redegjorde for sine funn som er omtalt i en publisert artikkel fra 2007. Målet med studien var å undersøke forekomsten av autonom funksjonsforstyrrelse (AD) og å utvikle diagnostiske kriterier. De gjennomførte tverrsnittsstudie med uavhengig derivasjon og valideringsfaser. Funksjonsforstyrrelsen ble målt ved hjelp av Composite Autonomic Symptom Scale (COMPASS). Utmattelsen ble målt ved bruk av Fatigue Impact Scale (FIS). Kontrollene var friske eller pasienter med biliær cirrhose (alvorlig kronisk leversykdom). Resultatene viste sterkt og reproducerbart samsvar med tilstedeværelse av CFS eller biliær cirrhose, og med grad av utmattelse. Konklusjonen var at autonom funksjonsforstyrrelse er sterkt forbundet med CFS hos noen, men ikke hos alle. I tillegg hevder de at en COMPASS-verdi over 32.5 er et valid diagnostisk kriterium for autonom funksjonsforstyrrelse. Det autonome (det ikke-viljestyrte) nervesystem er ansvarlig for ubevisste aktiviteter som skjer i kroppen under respirasjon, blære- og tarmfunksjon. Det har også å gjøre med opprettholdelse av blodsirkulasjon ved hjelp av puls og blodtrykk. Autonom funksjonsforstyrrelse, og spesielt lavt blodtrykk (hypotensjon), er et hyppig funn hos personer med utmattelse. Teamets forskning er rettet mot å finne ut hvilken rolle autonom funksjonsforstyrrelse spiller i patogenesen ved utmattelse. Hensikten er å finne frem til målrettede intervensjoner for å korrigere avvikene. Forskergruppen fant at 89 % av ME/CFS-pasientene opplever symptomer når de står oppreist (ortostatisk intoleranse), i tillegg er symptomer fra det autonome nervesystem hyppig til stede. Symptomgraden samsvarer med utmattelsesgraden og kan sammenliknes med den symptombyrden som ses ved en rekke utmattelsesassosierte sykdommer. Deres studier på hemodynamiske responser (kroppens reaksjoner ved opp-/nedregulering av puls og blodtrykk) har vist at 27 % av pasientene har postural ortostatisk takykardi syndrom (POTS), og at sirkulatoriske parametere samsvarer med økende utmattelse. Nyere resultater fra en serie med MR-skanninger har vist en svekket fjerning av protoner (syre) fra muskelen under trening hos 16 pasienter sammenliknet med matchede kontroller. Dette har ført forskergruppen til å anta at utmattelse oppstår på grunn av svekket syreeliminering (dårlig protonfjerning) fra muskelen under trening, noe som enten helt eller delvis er influert av graden av autonom funksjonsforstyrrelse (Newton et al, 2007).

Dr. Daniel Peterson, Whittemore Peterson Institute (WPI) for Neuro-Immune Disease, Center for Molecular Medicine, University of Nevada School of Medicine (USA)

Dr. Peterson ga et rask overblikk over biomedisinsk forskning og fortalte at over de siste 25 år er det blitt publisert omtrent 3.500 artikler som handler om etiologi (kunnskap om sykdomsårsak), patogenese (oppkomst og utvikling av sykdom/de sykelige endringene i vev) og behandling av ME/CFS. Det siste året har et blomstrende felt av genomikk frembrakt data som identifiserer nyttige undergrupper av disse heterogene lidelsene. Helt fra starten av har WPI rettet sin forskning mot etiologi og patogenese hos en undergruppe ME/CFS-pasienter som primært har nevrologiske symptomer og ledsagende laboratorieavvik i det medfødte immunsystem. I tillegg er det iverksatt translasjonelle studier (studier som søker å knytte sammen basalforskning, klinisk terapi og konkret pasientbehandling) rettet mot teknikker for å bestemme funksjonalitet og for å utforske lovende terapeutiske stoffer.

I USA er det ca. 10 % av alle pasientkategoriene som forbruker 70 % av helsekostnadene. Av dette beløpet utgjør diagnostikk og behandling av kronisk sykdom en betydelig andel av. ME/CFS bidrar betydelig til den økonomiske byrden, også uforhøyet på samfunnet som helhet. Ved WPI søker man derfor etter nye former for pasienthåndtering og –behandling. Forsikringsselskaper og legemiddelfirmaer leter etter objektive sluttmaal for å kunne fastsette uforhøyetgrad og til å måle bedring hos pasienter som gjennomgår terapier. Testing av treningstoleranse ved hjelp av måling av gassutveksling er publisert som en nyttig diagnostisk metode for dette formålet, så vel som å fastslå terapeutiske endepunkt. En nyere studie som er gjort i samarbeid med University of Pacific dokumenterte vesentlige endringer på en unik måte ved etterfølgende målinger av treningstoleranse over to dager. Flere studier som kan replikere disse resultatene, og vurderes med hensyn til bruk under behandlingsstudier, er nå under planlegging.

Hos en undergruppe av ME/CFS-pasienter som er alvorlig rammet og har dokumentert reaktivering av virus, er det fastslått en gamma T-celle klonal omdannelse. Det er nå studier på vei for å undersøke monoklonalitet og antigenspesifisitet ved denne uvanlige T-celle forstyrrelsen, så vel som intensive studier for å se på den mulige rollen virus har i utviklingen av neoplastiske sykdommer hos en undergruppe av kronisk rammede ME/CFS-pasienter.

Forstyrrelser i det antivirale signalsystemet RNase L/2-5A Syntetase er rapportert hos en undergruppe pasienter. Ved å bygge på tidligere forskning som tyder på at det finnes et unikt fragment av RNase L, er det nå studier på gang som tar sikte på å komme frem til en bedre karakteristikk av dette funnet, hvilken betydning det har og hvordan det bidrar til

symptomutvikling hos ME/CFS-pasienter. Det pågår samarbeidsstudier for å utvikle standardiserte tester som kan påvise potensielt behandlbare undergrupper av pasienter med felles, viralt utløst årsak som kan være mottakelig for spesifikk antiviral behandling. Cytokiner er i stor grad blitt trukket frem som en faktor som bidrar til symptomatologien, både i sentralnervesystemet og perifert hos pasienter som lider av ME/CFS. Storskalastudier er på gang for å lete etter varianter av cytokiner og funksjonalitet og et stort antall kontrollpersoner for å kunne avdekke et mulig mønster som kan være til diagnostisk og terapeutisk nytte.

Dr. Faisal Khan, Institute of Cardiovascular Research, University of Dundee (UK)
tok for seg sirkulasjonsfunksjonen

Det er økende dokumentasjon på at mange pasienter har ledsagende symptomer fra sirkulasjonssystemet (hjerter og blodårer). Det ytrer seg som autonom funksjonsforstyrrelse, svekket puls- og blodtrykksregulering med økt vasomotorisk tonus og tap av kontroll med hjerterytmen (pasienten opplever ujevn/rask puls). Slike symptomer bidrar til destabilisering av blodtrykk og ortostatisk intoleranse, og hos de mer alvorlig rammede, et redusert minuttvolum (mengde blod hjertet pumper ut pr. minutt). Endotelet (innsiden av blodårene) er en viktig faktor som regulerer årefunksjonen og den er ansett som en markør for fremtidige hjerter-/karhendelser. Tidligere har Khan og hans medarbeidere studert blodåreresponsen i huden på underarmen ved å tilføre acetylkolin. De fant da at ME/CFS-pasienter hadde en vesentlig større respons på acetylkolin enn kontrollpersonene. I en etterfølgende studie fant de at følsomheten for acetylkolin kan forklares med en unormalt langsom respons i blodårene. Økt følsomhet for acetylkolin er normalt ikke konsistent med elementer i funksjonsforstyrrelser i endotelet og økt hjerter-/karrisiko. Følsomheten for acetylkolin hos ME/CFS-pasienter kan være en konsekvens av et angrep fra frie radikaler på utskillelse av acetylkolinesterase på endotelet i blodårene som utløser en redusert utskilling av enzymet, noe som resulterer i en forlengelse av acetylkolin responsen.

Arteriell stivhet er en annen uavhengig determinant for fremtidige hjerter-/karhendelser. Økt arteriell stivhet er forbundet med et antall ugunstige hemodynamiske effekter, inkludert en økning i sentralt pulstrykk som fører til økt syklisk belastning for arterieveggen, økt venstre ventrikulær afterload og nedsatt gjennomblødning i hjertemuskelen. De har nylig vist at arteriell stivhet er vesentlig forhøyet hos ME/CFS-pasienter sammenliknet med kontrollpersoner. Økningsgraden samsvarer med nivåer på C-reaktivt protein (CRP), noe som peker på at lavgradig inflammasjon og oksidativt stress kan spille en rolle. Kombinasjonen av økt arteriell stivhet, økt

inflammasjon og oksidativt stress kan resultere i ugunstig hemodynamikk og en økt risiko for fremtidig hjerte-/karhendelser hos ME/CFS-pasienter.

Økt arteriell stivhet og inflammasjon kan reguleres av mengder av vitamin D. Nyere studier viser at arteriell stivhet er forbundet med mengder og genpolymorfismer av matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) som kontrollerer remodelleringen i blodåreveggen. Vitamin D mangel er forbundet med unormal økning i sirkulerende MMP-9. En langvarig, beskjeden tilførsel kan korrigere denne mangelen. De holder derfor på med å undersøke en mulig sammenheng mellom vitamin D og blodårefunksjonen hos CFS-pasienter. Som følge av deres funn vedrørende økt vaskulær følsomhet for det endotelavhengige vasodilatoren acetylkolin (utvider blodåren), men økt arteriell stivhet og lavgradig inflammasjon og oksidativt stress, gjenstår det fortsatt å avklare endotelets nøyaktige funksjon hos CFS-pasienter. De forsker nå på endotelets funksjon ved å bruke andre stimuli enn acetylkolin. I tillegg tester de både fokal endotelfunksjon i armens pulsåre og global endotelfunksjon i mindre arterioler (de minste pulsårene) og også koronar sirkulasjonsreserve.

Dr. Jonathan Kerr, St George's University of London, tok for seg syv genomiske undergrupper av ME

ME er en multisystem sykdom der man ikke kjenner årsaken. Dr. Kerr og hans forskergruppe har nylig rapportert om en studie av genekspresjon som avdekket at 88 gener var uttrykt forskjellig fra friske. Gruppering av PCR (qPCR)-data fra ME-pasienter identifiserte syv distinkte undergrupper ut fra SF-36 (et spørreskjema), kliniske fenotyper og alvorlighetsgrad. I denne studien identifiserte de for hver undergruppe de genene som var uttrykt signifikant forskjellig fra friske blodgivere. Deretter undersøkte de geninteraksjoner, sammenheng med sykdom og molekylære og cellulære funksjoner for disse gensettene. Genomisk analyse ble så koblet mot kliniske data for hver undertype av ME. De genomiske analysene viste noen felles (nevrologiske, hematologiske, kreft) og noen forskjellige (metabolsk, endokrin, kardiovaskulær, immunologisk, inflammatorisk) sykdomsforbindelser mellom undergruppene. Undergruppe 1, 2 og 7 var de mest alvorlige, mens undergruppe 3 var den mildeste. Kliniske trekk ved hver undergruppe var som følger: 1) kognitiv, muskelskjelett, søvn og angst/depresjon, 2) muskelskjelett, smerter og angst/depresjon, 3) mild grad, 4) kognitiv, 5) muskelskjelett og gastrointestinal, 6) anstrengelsesutløst, 7) smerter, infeksjons, muskelskjelett, søvn, nevrologisk, gastrointestinal, nevrokognitiv og angst/depresjon. Konklusjon: Det var spesielt interessant at det blant de 7 undergruppene var distinkte kliniske syndromer, og at de som var mest plaget, også hadde mest angst/depresjon. Dette er som forventet ved sykdom med en

biologisk basis (Kerr et al, 2008).

Spence, Kennedy, Belch, Hill og Khan om lavgradig inflammasjon og pulsølge refleksjon hos pasienter med CFS

Noen av symptomene som rapporteres hos ME/CFS-pasienter forbindes med ulike kardiovaskulære fenomener. Markører for hjertekarrisiko, inkludert inflammasjon og oksidativt stress er påvist hos noen CFS-pasienter. Det er lite kunnskap om forholdet mellom disse og prognostiske indikatorer for hjertekarrisiko i denne pasientgruppen. I den refererte studien undersøkte Spence og hans forskergruppe forbindelsen mellom inflammasjon, oksidativt stress og Augmentation index (AIx@75), et mål for arteriell stivhet. Tretti friske personer og 41 ME-pasienter ble undersøkt. Augmentation Index var vesentlig høyere hos pasienter med ME/CFS enn hos friske. Pasienter med ME/CFS hadde også høyere CRP (C-reaktivt protein) og 8-iso-prostaglandin F2a isoprostaner enn de friske kontrollpersonene. Økt indeksverdi var ikke relatert til CRP eller kvinnelig kjønn hos ME/CFS-pasientene. Kombinasjonen av økt arteriell bølge refleksjon, inflammasjon og oksidativt stress kan være nyttig for å fastslå risikoen for hjertekarsykdom i denne pasientgruppen (Spence et al, 2008).

Dr. Birgitta Evengård, Umeå Universitet, Sverige, om det svenske tvillingregisteret og letingen etter en biomarkør

Kronisk sykdom utgjør en stor sykdomsbyrde for samfunnet. Å få kunnskap om hvordan man kan forebygge, lindre og kurere disse sykdommene, vil være en stor bragd som kan ha betydning for både den enkeltes helse og samfunnets helseøkonomi. Dr. Evengårds forskergruppe fokuserer på å beskrive epidemiologisk mønster og de roller gener og omgivelser har for den mest alvorlige fenotypen av utmattelsessyndromer, nemlig CFS, hos et representativt utvalg av den svenske tvillingpopulasjonen (Tvillingregisteret). I prosjektet inngår innsamling av epidemiologiske data, kliniske og biologiske data, psykologiske- og sosioøkonomiske data, alle sett i et kjønnsperspektiv. Prevalens og risikofaktorer hos de rammede tvillingene vil beskrives og deretter sammenliknet med de friske tvillingene. Studien bygger på en populasjonsbasert design og gir mulighet for å evaluere CFS-definisjonens validitet og identifisere biologiske determinanter som har betydning for diagnosen. Det ble foretatt telefonintervju av 31.406 tvillinger i alderen 42-65 år for å identifisere aktuelle kandidater for utdypende kliniske, psykometriske og biologiske undersøkelser. Det er samlet inn data fra medisinske journaler av 1779 enkelttvillinger med sterkest utmattelse. Det er også benyttet et nettbasert spørreskjema for aldersgruppen 18-42 år. Til sammen ble det identifisert 33 par med monozygote (eneggede) tvillinger. Følgende analyser skal

gjøres: BMI (kroppsmasseindeks), blodtrykk, fysisk og mental status, senkningsreaksjon, telling av hvite blodlegemer, lever- og nyrefunksjonsprøver, stoffskiftehormoner, proteomisk studie, mRNA-ekspressjon (Affymetrix), spinalvæske. Analyser av HHV6 & 7 og Epstein-Barr virus skal gjøres ved hjelp av ulike teknikker på forskjellige laboratorier rundt om i verden, så vel som cytokintesting. Nå pågår mRNA-ekspressionsanalysen, det gjør også virus- og cytokintesting. Foreløpige resultater viser funn av kjente virus i spinalvæsken.

Dr. Stephen Graves & B. Marmion, Australian Rickettsial Reference Laboratory, Newcastle, New South Wales, Australia, om Q-feber (Coxiella burnetii), Flinders Island Spotted Fever (Rickettsia honei strain marmionii) & Chronic fatigue syndrome

En periode med utmattelse etter en infeksjon er vel kjent. Noen ganger kan dette vare i måneder og blir kalt for "postinfeksjons kronisk utmattelse". De antar at mange tilfeller av CFS faktisk er postinfeksjons kronisk utmattelse og at en del av disse tilfellene har fått en følgetilstand etter Q-feber eller Flinders Island Spotted Fever (FISF). Disse to impliserte bakteriene (*Coxiella burnetii* og *Rickettsia honei*) lever inne i cellene på samme måte som virus, der de passerer gjennom eukariote celler hos virveldyr (pattedyr i bushen, reptiler, mennesker) og virvelløse skapninger (insekter). Post-tyfus (FISF) kronisk utmattelse ble først rapportert i Australia i 1940. Nyere data (2008) viser at rickettsiae blir værende i monocytter hos rammede pasienter. Post-Q feber kronisk utmattelse ble først rapportert i Australia i 1996 og er nå bekreftet av andre. Antigen fra *C. burnetii* blir værende i pasientens benmarg og monocytter. At mikrobiologiske smittestoffer blir værende i pasienten, synes å forårsake en funksjonsforstyrrelse i cytokinkaskaden og fører til en pågående utmattelse hos en genetisk disponert undergruppe av pasienter. Deres hypotese er riktig, vil offentlige helsetiltak kunne bidra til å redusere infeksjoner med rickettsier (f. eks. ved økt Q-feber vaksinasjon) og forekomsten av kronisk utmattelsessyndrom.

Adelaide Q Fever Research Group and Collaborators (Australia) om Q-feber og etterfølgende kronisk utmattelsessyndrom

Forskning i perioden 1993-2008 har vist følgende:

1. PIFS (Post-Q feber fatigue syndrome – QFS) etterfølger rundt 10-20 % av klinisk tydelige tilfeller av akutt primær Q-feber og tilfredsstiller den standardiserte CFS-definisjonen.
2. Pasienter med QFS viser et signifikant avvikende mønster for cytokinrespons (IL-6, IFN gamma og IL-2) sammenliknet med ulike kontrollpersoner uten Q-feber, når deres mononukleære celler stimuleres med

Q-feber og kontroll antigener i korttidsdyrking.

3. Immungenetiske studier har vist signifikante frekvensforskjeller (f. eks. genpolymorfisme), mellom QFS på den ene siden og på den andre siden Q-feber endokarditt, asymptomatisk Q-feber hos personer i bedring og ikke-eksponerte kontrollpersoner i populasjonspaneler. De genetiske variantene inkluderer HLA DR B1*11 markører og de som finnes i et kontrollgen for regulering av IFN gamma.
4. Langvarig, vedvarende tilstedeværelse av *C. burnetii* komponenter i verten ble vist ved økte nivåer på antistoffer hos pasienter som ble rammet under Birmingham Q-feber utbruddet 12 år tidligere. Coxiella genomisk DNA ble påvist ved hjelp av PCR, spesielt i benmarg, både hos pasienter med QFS og de som hadde blitt bedre og fortsatte var symptomfrie. Imidlertid ble ikke *C. burnetii* påvist etter en rekke overføringer av PCR-positive kliniske prøver til A/J eller IFN gamma knock out mus.
5. Nyere retesting av positiv Birmingham virustype på lett mottakelige forsøksmus har ikke klart å påvise levedyktig *C. burnetii*. Imidlertid har antigenkomplekser, noen ganger med små mengder med genomisk materiale, blitt overført til mus og oppdaget i musenes lever ved hjelp av immunofluorescence med Phase 1 antistoff mot *C. burnetii*.

Hagan, Chaudhuri, Cannon, Herzyk, Behan & Gow – poster om DNA Mikromatrise analyse av genekspresjon ved CFS

Resultatene viste at de spesifikt uttrykte genene tyder på at: a) det er en forskyvning i immunrespons med fortrinnsvis antigen presentasjon for MHC klasse II reseptorer, nedregulering av MHC klasse I system, noe som igjen fører til undertrykking av naturlig dreperceller og T-celle reseptorer, b) økt aktivitet i cellemembran prostaglandin endoperoxide syntetase med endringer i oksygentransporten til vevene og c) makrofagaktivering med fagocytose av apoptotiske nøytrofile. Det er utviklet et komplett kart over genekspresjon ved hjelp av en mikromatrise for testing av human genom DNA. Flere biomarkører er blitt identifisert ved hjelp av mikromatrise og bekreftet av sanntid-PCR, ELISA og Western Blot analyser. Funksjonelle endringer som rammes av endret genregulering kan gjøre det mulig å forklare den utmattelsen som ME/CFS-pasienter opplever. Western Blot/ELISA-tester av potensielle genetiske biomarkører kan derfor brukes til å støtte opp om en klinisk diagnose og identifisere kandidater for behandlingsforsøk.

Det er mulig å kjøpe DVD-er fra denne konferansen: www.mereseach.org.uk

Referat fra den internasjonale biomedisinske konferansen i London 23. mai 2008 – arrangert av Invest in ME

av Eva Stormorken

Ellen V. Piro og Reidun Gran Alkanger representerte Norges ME-forening på denne konferansen.

Foredrag av professor

Leonard A. Jason, PhD, psykolog

Professor Jason er en av de mest produktive av alle ME/CFS-forskerne. I mer enn et tiår har han og hans team ved DePaul University, Centre for Community Research i Chicago (USA) arbeidet for å klarlegge omfang og konsekvenser av ME/CFS over hele verden. Professor Jasons foredrag handlet om ulike definisjoner av ME/CFS (Fukuda-kriteriene (1994), de kanadiske kliniske kriteriene (2003), CDCs empiriske definisjon (2005) og IACFS/ME sin pediatriiske sykdomsdefinisjon (2006). Han forklarte hvor lett det var å blande ulike pasientgrupper sammen avhengig av spørsmålsstillinger og ordvalg i spørreskjemaene. Professor Jason nevnte eksemplet med at eskimoene bruker mange ord for å beskrive snø og mener det er behov for å finne ord som karakteriserer ulike typer utmattelse som pasientene opplever. Friske mennesker opplever én form for utmattelse som likner influensautmattelse, mens mennesker med ME/CFS kan føle anstrengelsesutløst utmattelse (ekstrem svakhet, ubehag eller sykdomsfølelse etter minimal anstrengelse), oppgivet utmattelse (følelse av overstimulering samtidig med ekstremt lav energi), hjernetåke-utmattelse (forvirring, desorientering og manglende evne til å fungere når det gjelder daglige aktiviteter), influensaliknende utmattelse (føle seg svak med influensa med høy feber), energiutmattelse (følelse av tunghet i kroppen, ute av funksjon og uten energi til å gjøre noe over lange tidsperioder). Den kanadiske definisjonen skiller ut mennesker med flere fysiske symptomer og mindre psykiatrisk komorbiditet enn Fukuda-definisjonen. Et enkelt spørsmål om hva pasienten ønsker å gjøre dersom de var friske, vil raskt skille mellom de som lider av depresjon og de som lider av ME/CFS. Personer med ME kommer opp med en lang liste av ting de ønsker å gjøre hvis de var friske.

Professor Jason kritiserte CDCs empiriske definisjon (Reeves et al, 2005) fordi den ikke krever at sentrale kjennetegn som anstrengelsesutløst sykdomsfølelse, ikke-gjenoppfriskende søvn og kognitiv funksjonsforstyrrelse må være til stede for at diagnosen kan stilles. Den empiriske definisjonen rangerer de åtte Fukuda-symptomene ved hjelp av hyppighet og styrke, og disse to skårene blir multiplisert. For å tilfredsstille diagnosen må den totale skåren være mer enn 25. En annen kritikk mot CDCs empiriske definisjon er at det blir mulig å sette en ME/CFS-diagnose kun basert på rolle-emosjonelle symptomer. Symptomene er basert på den siste måneden i stedet

for det som er vanlig, nemlig seks måneder. CDCs definisjon utvider også antallet som er rammet av sykdommen fra 400.000 til 4 millioner mennesker. Dette kan synes imponerende, men dette skyldes at man blander sammen mange ulike pasientgrupper.

Den nye pediatriiske sykdomsdefinisjonen er streng og krever at alle symptomkriteriene må oppfylles for å få diagnosen alvorlig ME/CFS. Ved moderat ME/CFS kreves at fem av seks symptomer er til stede. Det finnes i tillegg en undergruppe med variasjoner av ME/CFS-liknende sykdom, atypisk ME/CFS eller idiopatisk (uten kjent årsak) kronisk utmattelse i remisjon, men som ikke fyller kriteriene fullt ut.

Dr. Jonathan Kerr, Department of Cellular and Molecular Medicine at St George's University, London (UK)

Dr. Kerr og hans forskergruppe har gjennomført forskning på genekspresjon og har publisert flere artikler om ME/CFS. Helt nylig ble det publisert en artikkel der det ble beskrevet syv ME/CFS-undergrupper. Dr. Kerr snakket om genekspresjon. Forskergruppens hypotese er at det skjer flere hendelser (virus, infeksjon, emosjonell belastning, vaksinasjon etc.) som setter det hele i gang og fører til et endelig, felles forløp. Kerrs gruppe har bekreftet resultater fra tidligere pilotstudier og har identifisert 88 menneskegener som er uttrykt forskjellig i forhold til hos friske. Basert på disse 88 genene ble det funnet syv undergrupper. Sykdommer og tilstander som er ledsaget med disse genene, er hematologiske, immunologiske, kreft, dermatologiske (hudsykdommer) og neurologiske tilstander.

Arbeidet omfatter funn av markører og potensielle terapier med eksisterende medikamenter for ulike pasientgrupper. Medikamentet etanercept (Enbrel®) (presentasjon på IACFS konferansen i Seattle 2001 ved Lamprecht et al) er brukt på seks pasienter, og alle disse hadde god effekt av behandlingen. Kerr og hans forskerteam har planer om å gjenta sitt arbeid og sammenlikne dem med hva man finner ved sykdommer som depresjon, revmatoid artritt, osteoartritt etc. Dr. Kerrs forskning viser tydelig hvor forskjellige ME/CFS-pasientene er fra friske kontrollpersoner.

Martin Lerner, infeksjonsspesialist ved A. Martin Lerner Foundation, Michigan, USA

Dr. Lerner har fem patenter for diagnostikk og behandling av ME/CFS. Han er også leder for Lerner CFS Foundation som nå etablerer et laboratorium for molekylær biologi med siktemål på å utvikle diag-

nostisk tester for undergrupper av ME/CFS og være et utdanningssenter dedikert til opplæring av helsepersonell i behandling av de som lider av ME/CFS. Dr. Lerner presenterte data om 187 pasienter som han har samlet over seks år. Dataene innebærer 5000 legekonsultasjoner og 45.000 informasjonsbiter. Han startet sitt foredrag ved å forklare sin enkle energindeks. Den består av en skala på 1-10 poeng som er validert. Han benytter den på hver legekonsultasjon som foregår hver sjettede uke for å vurdere pasientens fremgang. Han fortalte at mange pasienter ikke rangerer utmattelsen som sitt mest invalidiserende symptom. Lerner fraråder sine pasienter å drive med trening helt frem til de føler seg bra. Det vil si at pasienten må skåre ni på energindeksen. Biologiske funn peker på en virologisk årsak. Han fortsatte med å forklare hvordan hjertet er involvert ved ME/CFS. Det omfatter høy puls i hvile, unormal bevegelse av hjerteveggen og patologisk kardiomyopati (sykelige forandringer i hjertemuskelen). Biopsi av hjertemuskelen har vist fibrose, uorden i muskelcellene og fettinfiltrasjon. Lerner delte sine 187 pasienter i to grupper: A (124 pasienter) og B (63 pasienter). Gruppe A består av pasienter med enkle eller multiple virusinfeksjoner (Epstein-Barr (EBV), Human Cytomegalo Virus (HCMV) og Human Herpes Virus (HHV) og gruppe B som har koinfeksjoner (Lyme-sykdommen, babesiosis (parasittsykdom som overføres ved flått) og revmatisk feber hos voksne) i tillegg til enkeltstående eller multiple herpes virus sykdommer. Hans presentasjon var konsentrert om gruppe a-pasienter som ble behandlet med Valacyclovir/Valgancyclovir ut fra om pasienten hadde én eller flere infeksjoner. Gjennomsnittlig varighet av den antiviral behandlingen var omtrent tre år. Dersom det ikke hadde skjedd noen forbedring etter det første året, ble behandlingen stoppet. Hans resultater viste signifikant nytte av langtidsbehandling med antivirale midler når det gjelder livskvalitet, uansett sykdomsvarighet og debutalder. Det var ingen forgiftning av behandlingen.

Dr. Julia Newton, Institute for Cellular Medicine, Newcastle University (UK)

Hun har arbeidet med autonom funksjonsforstyrrelse hos ME/CFS-pasienter. Dr. Newton er leder for en internasjonalt kjent kardiovaskulær forskerenhet som har det største laboratoriet for testing av det autonome nervesystemet i Europa. Hun holder på med et forskningsprogram for å finne ut årsaken til utmattelse og leder en tverrfaglig gruppe som er opptatt av utmattelse. Hennes foredrag fokuserte på fysiologiske endringer som skjer når mennesker står oppreist og hvordan det autonome nervesystem responderer. De antar at evnen til å være i stående stilling er svekket hos ME/CFS-pasienter. Åttini prosent av pasientene med ME/CFS opplever symptomer i stående stilling. Dr. Newton nevnte at leger tradisjonelt er opptatt av høyt blodtrykk, mens 27 % av ME/CFS-pasientene

opplever lavt blodtrykk og tilfredsstiller kriteriene for POTS. POTS kan behandles med medikamenter, og hun nevnte at en spesiell trening med tipping (heve overkroppen gradvis over økende tidsintervaller) kan hjelpe pasienter med POTS til å holde seg oppreist lenger uten symptomer. Også enkle tiltak som å drikke nok vann og salte maten kan bidra til å lindre symptomene. Dr. Newtons forskning har også vist ved hjelp av MR-skanning at mennesker med ME/CFS danner mer syre i musklene sine og at det tar lenger tid å bli kvitt den etter trening enn det som ses hos friske kontrollpersoner.

Dr. John Chia, infeksjonsspesialist, kliniker og forsker fra Torrance, California, USA

Dr. Chia har publisert forskning om hvilken rolle enterovirus spiller i årsaken til ME/CFS. Funn som tyder på dette er publisert i flere studier. Enterovirus (EV) kan ramme sentralnervesystemet, hjerte og muskler. Dette samsvarer med symptomene som opptrer ved ME/CFS. I forsøk har dr. Chia vist at 82 % av ME/CFS-pasientene hadde høy frekvens av enterovirus i fordøyelseskanalen sin. Denne forskningen kan resultere i utvikling av antivirale legemidler for å behandle symptomene ved ME/CFS. Chia tok for seg hvilken rolle enterovirus spiller ved ME/CFS. De kan forårsake akutte luftveislidelser og mage-/tarminfeksjoner og trekker mot sentralnervesystemet, muskler og hjerte. Noen få europeiske forskere (Nairn 1985; Gow et al, 1991; Youseff et al, 1990; Cunningham 1990; Douche-Aourik, Lane 2003) har vist at enterovirus er involvert ved ME/CFS tidligere, men disse resultatene er ikke blitt replikert av andre forskere. Dr. Chias nyere data viser at kronisk enterovirus infeksjon kan spille en viktig rolle i å utløse/være en årsak til ME/CFS. Han la vekt på betydningen av preservasjon av RNA når prøver ble undersøkt. Ikke-stabilisert RNA brytes fort ned (i løpet av timer) i blod, benmarg og vev. Dr. Chia viste bilder av enterovirus i vev fra magesekken, skjoldkjertelen og halsen. I tillegg viste han bilder av periodisk tilbakevendende sår på tungen, noe som er et tegn på kronisk enteroviral infeksjon. Han snakket også om Th1/Th2 fordelingen som bestemmer resultatet av en intracellulær infeksjon. Atopiske sykdommer, steroider, intens trening og tidligere infeksjoner fører til en ubalanse i Th1/Th2-cytokin mønsteret og vedvarende infeksjon. Dr. Chia har behandlet pasienter med vedvarende enterovirale infeksjoner med suksess. Da har han brukt alpa interferon og ribavirin eller en kombinasjon av alfa og gamma interferon. Så langt har dr. Chia og hans team påvist EV capsid protein 1 hos 82 % av biopsiene fra magen til mer enn 250 ME/CFS-pasienter. Og disse funnene av EV RNA og veksten av ikke-cytopatisk EV i samme vev var en overbevisende dokumentasjon på vedvarende enterovirus infeksjon.

Dr. Irving Spurr, allmennlege fra Weardale, UK

Dr. Spurr har mer enn 20 års erfaring med diagnostikk av ME/CFS og behandlingsklinikker. Han arbeidet sammen med nå avdøde dr. Richardson om enterovirus og deres betydning ved ME/CFS. I dag er dr. Spurr leder for John Richardson Research Group. Han fortalte om enterovirus sett fra en britisk allmennpraktikers ståsted. Av de 1000 pasientene han har undersøkt over en tjue års periode, hadde 75 % genuin ME, 10 % nevrose, 10 % andre infeksjoner (Lyme-sykdommen, kjertelfeber pga Epstein-Barr (GF), subakutt myelo-optikonevropati (SMON) og 5 % var utløst av pesticider. Han sa at enterovirus er vannbåren. Undersøkelser har vist enterovirus i vannreservoarer og at de ikke blir ødelagt av klorbehandling. Dr. Spurr påpekte at tidlig diagnose var helt avgjørende for en vellykket behandling. Hensikten med behandlingen er å hvile de syke cellene og han forskriver intramuskulær immunglobuliner, noe han har funnet effektivt. Behandlingen består også av stressreduksjon, hensiktsmessig aktivitet, mat og drikke uten toksiner, i tillegg til kolin/vitamin C.

Dr. Judy Mikovits, Research Director at the Whittemore Peterson Institute (WPI), USA

Hun er forskningsleder for nevroimmune sykdommer på WPI og er medforfatter i mer enn 40 fagfellevurderte publikasjoner som handler om grunnleggende aspekter ved viral patogenese, hematopoese og cytokinbiologi. Hun har bakgrunn i kreftforskning og mener at både ME/CFS og kreft har likheter fordi de begge er heterogene lidelser. WPI har følgende motto: "Å omgjøre dagens oppdagelser til morgendagens kur". Dr. Mikovits fortalte om utfordringene som ligger foran og om WPIs vilje til å håndtere sykdommen ved hjelp av siste teknologi. WPI skal ha fokus på ME/CFS, atypisk MS, fibromyalgi, autisme og Gulfkrig-sykdommen. Instituttet har verdens største lager av undersøkelsesmaterialer; mer enn 5000 prøver. Den nåværende forskningshypotesen går ut på at kronisk inflammatorisk stimulering fra akutte og systemiske infeksjoner av forskjellige virus på en genetisk mottakelig vert (person) fører til den karakteristiske patogenesen ved ME/CFS. Denne kroniske inflammasjonen kan være en forløper til lymfom hos noen undergrupper. Instituttet har flere pågående forskningsprosjekter som fokuserer på signalsystemet 2-5A/Rnase L aktivitet. Det overordnede målet med forskningsprogrammet er å definere virale og vertsmessige parametere som samsvarer med distinkte sykdomsfenotyper. Målet på lang sikt er å analysere 25 cytokiner og kjemokiner hos 150 ME/CFS-pasienter og 250 kontrollpersoner for å fastslå normale parametere som kan bidra til en riktig undergruppering.

Dr. Jean Monroe, Breakspear Hospital, UK

Hun er medisinsk direktør ved sykehuset og har bakgrunn i generell sykehusmedisin og forskning på migrene og multippel sklerose. Hennes hovedinteresseområder er ernæringsmedisin, immunologi, metabolsk funksjon og miljømedisin. Dr. Monroe fortalte om hvordan sykehuset undersøker og behandler pasienter med ME/CFS og nevnte flere faktorer som må vurderes når det er snakk om utmattelse. Effektiv produksjon og forbruk av energi avhenger av faktorer som mat, mage-/tarmfunksjon, oksygen og cellefunksjon. Det finnes flere tester for å undersøke hver av disse faktorene: ATP-test, laktose pustetest, tester for infeksjoner og stealth organismer, tarmpermeabilitet, etc. Hun mente at kapillærsirkulasjonen ofte er dårlig hos ME/CFS-pasienter. Dette kan skyldes flere årsaker som immunkomplekser, infeksiose smittestoffer, hyperkoagulasjon eller vaskulær endotelial vekstfaktor. Sykehuset foretar også andre undersøkelser som testing av autonom funksjon, hjertedynamikk og utreder søvnlidelser. Dr. Monroe fortsatte med å ta for seg case studier som illustrerte hvordan riktig diagnose og hensiktsmessig behandling kan føre til signifikante forbedringer i pasientenes liv.

Dr. Tae Park, Seoul, South Korea

Han ga en plakatspresentasjon om effekten av IVIG (intravenøs immunglobulin) terapi målt ved forbedret nyrefunksjon. Av de tilfeldig utvalgte 125 pasientene, viste 60 (50 %) signifikant forbedring i blodgjennomstrømning i nyrene (glomerulusfiltrasjonsrate - GFR). Forbedringen varierte mellom 35-60 % av tidligere verdier. Dokumentasjon på bedre blodgjennomstrømning i nyren (glomerulusfiltrasjon) kan også være dokumentasjon på økt blodgjennomstrømning i hjernen. Særlig symptomer som utmattelse, søvnproblemer, muskelsmerter ble bedre, men mest kognitiv funksjon. Konsentrasjons- og oppfatelsesevnen ble bemerkelsesverdig bedre.

Det er mulig å kjøpe DVD-er fra denne konferansen: www.investinme.org

**Neste internasjonale
biomedisinske ME/CFS
konferanse er i
Reno, Nevada, mars 2009.
Arrangør: IACFS/ME
For mer informasjon, se:
www.iacfsme.org**

Ikke påvist sammenheng mellom meningokokkvaksine og ME

Fra Folkehelseinstituttet:
www.fhi.no

Publisert 29.10.2008, oppdatert: 31.10.2008

Folkehelseinstituttet har ikke funnet noen sammenheng mellom vaksiner mot meningokokk B i tenårene og utvikling av sykdommen ME (kronisk utmattelsessyndrom). Det viser resultatene av Folkehelseinstituttets ME-studie i samarbeid med ledende fagfolk på ME i Norge. Resultatene av studien viser at det ikke er høyere forekomst av ME blant de som fikk vaksinen enn i befolkningen generelt.

Myalgisk encefalopati (ME, også kjent som kronisk utmattelsessyndrom) er en sykdom som er karakterisert av betydelig og langvarig utmattelse kombinert med en del andre symptomer og sykdomstegn. Årsaken til ME er ikke kjent. Det er ingen god oversikt over forekomsten av ME i Norge, men ofte oppgis en forekomst på 0,2 – 0,4 prosent av befolkningen.

Bakgrunnen for Folkehelseinstituttets ME-studie er at det har vært reist mistanke om at noen av ungdommene som deltok i vaksineforsøket mot meningokokksykdom gruppe B i 1988-1991 fikk ME som en bivirkning i årene etterpå. Vaksinen ble prøvd ut for å forebygge smittsom hjernehinnebetennelse.

For å bidra til å avklare spørsmålet om vaksinen kunne ha utløst ME, gjennomførte Folkehelseinstituttet en case-kontroll-undersøkelse blant personer født i årene 1972-1977 for å beregne graden av sammenheng mellom vaksine og ME.

Andelen med ME blant de vaksinerte er den samme som i befolkningen

- Vi har ikke funnet holdepunkter for at vaksinen har forårsaket ME, sier divisjonsdirektør ved Folkehelseinstituttet og leder av ME-studien, Per Magnus. Han understreker at det er viktig å være klar over det ikke kan utelukkes at enkelte pasienter kan ha utviklet ME på grunn av vaksinasjonen.

Resultatene fra ME-studien viser at sykdommen ikke debutterer tidligere hos vaksinerte enn hos ikke-vaksinerte. Det er heller ikke høyere forekomst av ME blant de som ble vaksinert mot meningokokk B enn blant resten av befolkningen.

ME-studien omfatter en liten gruppe mennesker, men den inkluderer alle som har fått diagnostisert sykdommen og som er født i årene 1972-1977. Det var stor oppslutning om undersøkelsen blant ME-pasienter, mens oppslutningen fra kontrollene var mindre.

- Resultatene i denne studien kan bare benyttes til å si noe om risikoøkningen for å utvikle ME på gruppenivå, og kan ikke brukes til å si noe om årsakssammenhenger for den enkelte pasient, sier Per Magnus.

Resultatene i studien er antatt for publisering i det internasjonale vitenskapelige tidsskriftet *Vaccine*.

Sammenheng med infeksjoner

I denne studien fant vi en viss sammenheng mellom infeksjoner i barnealder og senere utvikling av ME. Dette funnet er ikke kjent fra før.

Videre viser resultatene av studien en sterk sammenheng mellom mononukleose (kysseesyke) og senere utvikling av ME. Denne sammenhengen er kjent fra tidligere internasjonale undersøkelser.

- I dag kjenner man ikke årsakene til ME, og det er ingen kjent effektiv behandling. Vi vil videreføre forskningen på ME, og håper å kunne belyse årsakene til at enkelte utvikler denne sykdommen, sier Per Magnus.

Om ME-studien

Pasientene (casene) i studien hadde fått diagnosen ME ved Ullevål eller Haukeland universitetssykehus, og 201 av 237 pasienter besvarte et spørreskjema om tidligere sykdommer og andre bakgrunnsopplysninger. Kontrollene ble trukket fra Det sentrale personregisteret, og 389 av 889 besvarte spørreskjemaet.

Deretter ble fødselsnumrene for pasientene og kontrollene koblet mot vaksinerregisteret fra meningokokkforsøket ved Folkehelseinstituttet, slik at andelen som hadde fått aktiv vaksine i 1988-1991 kunne beregnes for de to gruppene.

Den justerte odds ratioen for ME var 1.06 (konfidensintervall 0,67 – 1,66) for personer som fikk meningokokkvaksine sammenlignet med dem som ikke fikk vaksine. Dette taler for at det ikke er noen sammenheng mellom vaksinen og ME.

Rapporten om studien foreligger foreløpig bare i elektronisk versjon.

Hele rapporten kan lastes ned her:
<http://www.fhi.no/dav/dl189a2c4e4.pdf>

To typer hvile

av Ingebjørg Midsem Dahl

*Sitat dr. Charles Shepherd fra boken Living with ME:
"Uten hvile vil tilfriskning ikke kunne skje"*

Det er en kjent sak at ME pasienter blir bedre av å hvile. Det er imidlertid mindre kjent at det finnes to forskjellige former for hvile og at hensiktsmessig bruk av disse fører til langt raskere tilfriskning.

Reparasjonshvile

Reparasjonshvile er den hvilen man tar når man har gjort for mye. Reparasjonshvile er den vanligste formen for hvile ved ME. Alle kjenner følelsen av å ligge på sofaen og kjenne kreftene langsomt vende tilbake etter at man har gjort for mye. Det er nettopp dette som er reparasjonshvile. Den bringer oss tilbake dit vi var før aktiviteten som medførte symptomøkningen. Reparasjonshvile er et uunnværlig verktøy ved ME. Når man har gjort for mye er det svært viktig at man hviler mye med en gang slik at man kommer seg raskest mulig. Hvis man forsøker å fortsette som vanlig, risikerer man å hangle i månedssvis. Eller kanskje til og med ende med å gå i spiral nedover. Reparasjonshvile er imidlertid bare reparasjon. Den bringer oss tilbake til utgangspunktet. For å bli bedre, må det helingshvile til.

Helingshvile

Den andre typen hvile, er helingshvile. Helingshvile er den hvilen man tar når man allerede er uthvilt. Den bringer en et skritt videre og man blir bedre enn man var før man begynte forrige aktivitet. Mange folk med ME har ennå ikke oppdaget at helingshvile eksisterer. De fleste holder på med en aktivitet til de blir slitne og hviler deretter til de føler seg bedre. Så begynner de på en ny aktivitet. Dette er en naturlig måte å gjøre det på, men på denne måten blir alle hvilepausene reparasjonshvile og lite eller ingen blir helingshvile. Dermed blir man dessverre ikke bedre. Det er nemlig mengden av helingshvile som avgjør hvor fort man blir bedre av ME. Med bare litt helingshvile hver dag, vil man bli bedre svært langsomt. Den gode nyheten er at man kan bli bedre vesentlig raskere ved å sørge for at man får mye helingshvile hver dag. For å oppnå dette, må man stoppe aktiviteten før man blir sliten, og så hvile mens man ennå føler seg bra. På denne måten blir alle hvilepausene helingshvile og få eller ingen blir reparasjonshvile.

Det vanskelige med helingshvile

Det er to ting som gjør helingshvile vanskelig. Det ene er at man må hvile mens man føler seg bra. Dette er ikke naturlig for de fleste. Kjedelig er det også. Imidlertid er det helt nødvendig at man lærer seg å

hvile mens man føler seg bra for å bli bedre. Det er spesielt tre ting som gjør det enklere å lære dette. For det første må man lære seg å nyte følelsen av velvære under helingshvilepauser. Det å ha et lavt symptomnivå er en gevinst i seg selv og det er faktisk mye lettere å komme seg gjennom dagen hvis man ikke føler seg kjempesyk hele tiden. Å høre på avspennings-CD-er under hvilepausene kan også gjøre det lettere å hvile mens man føler seg bra, fordi man har noe å drive med. I tillegg er det svært viktig at man har flere små, koselige aktiviteter i løpet av dagen. Dermed har man alltid noe å glede seg til når man legger seg ned for å hvile. Det andre som gjør helingshvile vanskelig er at det tar lang tid før helingshvilen virker ordentlig og at man gjerne ikke føler at den virker underveis. Under reparasjonshvilen kjenner man gjerne at hvilen gjør godt. Slik er det ofte ikke med helingshvile. Selv om man ofte merker små forskjeller i løpet av noen dager så vil det vanligvis ta en rekke måneder å oppnå vesentlig forbedring. Det er tøft å skulle holde ut med et lavt aktivitetsnivå mange måneder i strekk, også selv om man er flink til å kose seg mellom hvilepausene. Det som ofte skjer, er at man blir så utålmodig at man øker alt for fort og opplever at forbedringen stagnerer eller at man får tilbakefall. Andre gir opp lenge før de egentlig har oppnådd noen særlig forbedring. Det å føre aktivitets- og symptomdagbok kan gjøre det lettere å holde ut, fordi dagboken viser de små forandringene som er lette å overse i hverdagen. En måte å føre aktivitets- og symptomdagbok på vil bli beskrevet senere i denne artikkelserien.

Helingshvile som aktiv rehabilitering

Det finnes en annen teknikk som gjør det lettere å holde ut helingshvile og det er å se på helingshvilen som aktiv rehabilitering. Selv om hvile kan beskrives som passivt, er det mange muligheter for en aktiv tilnærming til helingshvile. Tidligere har jeg nevnt aktiv eksperimentering med å holde seg innenfor grensene sine, aktivitetsdagbøker og så videre. I tillegg kan man aktivt velge en hvilemengde som gir størst uttelling. Som nevnt tidligere i artikkelen er det mengden av helingshvile som avgjør hvor fort man blir bedre.

Dette kan illustreres med tre eksempler;

Karl velger å hvile intensivt i fire uker. Han får mye helingshvile i denne perioden og symptomnivået går en del ned. Etter hvert som han føler seg bedre tenker Karl at han er mye bedre og kan gjøre mye mer. Dermed øker han aktivitetsnivået brått. Han ender opp på et aktivitetsnivå som er høyere enn det

var før hvileperioden, men fordi han ikke lenger har helingshvile, stopper forbedringen opp. Karl blir stående på det samme nivået i mange måneder fremover.

Conrad gjør som Karl, og hviler intensivt i en måned, men han er litt mer forsiktig og øker dermed ikke brått. Conrad velger å øke bittelitt av gangen, etter hvert som han føler seg bedre. Dermed forblir mengden av helingshvile den samme og forbedringen fortsetter. Conrad blir derfor jevnt bedre. Denne formen for forbedring kalles lineær forbedring.

Kurt hviler også intensivt i fire uker, men i motsetning til Conrad og Karl, begynner han ikke å øke straks han føler seg bedre. Han venter en stund ekstra og dermed ender han opp med mer helingshvile enn han hadde opprinnelig. Når han begynner å øke, øker han så langsomt at mengden av helingshvile fortsetter å stige. Dermed vil forbedringshastigheten til Kurt bli høyere og høyere etter hvert. Dette kan sammenliknes med å la rentene bli stående på bankkontoen. Da får man renters rente og etter hvert flere og flere penger på konto. Denne formen for forbedring kalles eksponentiell forbedring. Eksponentiell forbedring går mye langsommere enn lineær forbedring i begynnelsen. Imidlertid går den eksponentielle forbedringen mye raskere etter hvert som veksten får tid til å skyte fart. Det krever en helgens tålmodighet og selvkontroll å velge Kurts variant. Fordelen med det er at hvis man ender med å øke litt raskere enn man hadde tenkt, ender man opp med lineær forbedring. Hvis man derimot satser på Conrads utgave, med lineær forbedring, og så øker litt for fort, vil man stagtere slik som Karl.

Underaktivitet

Et relevant spørsmål i denne sammenhengen er om det er mulig å gjøre for lite når man har ME. Teoretisk er dette fullt mulig. Imidlertid har de fleste mennesker et så sterkt ønske om å utnytte kreftene sine fullt ut, at det i praksis ikke er et problem. Generell underaktivitet er svært sjelden blant ME-pasienter. De få tilfellene jeg har lest om opp gjennom årene, har vært hos mennesker som hadde svært kraftig depresjon eller angst i tillegg til ME. Vi snakker her om så kraftig depresjon at pasientene mistet evnen til å glede seg over ting de egentlig liker. Så kraftig depresjon eller angst er svært sjelden blant ME-pasienter. Imidlertid er det helt naturlig å være bekymret for å øke for fort, særlig hvis man har opplevd en del tilbakefall som følge av overaktivitet. Hos enkelte kan dette tippe over i overforsiktighet. Min anbefaling til pasienter som er redde for å gjøre for mye, er å bruke det aktivitetsdagboks-systemet som blir beskrevet senere i denne artikkelserien. Når man vet akkurat hva man gjør i løpet av en dag, er det mye lettere å vurdere om det er trygt å øke, samt å planlegge realistiske økninger. Man kan lage regler, for eksempel at man tar et lite skritt fremover aktivitets-

messig hver gang symptomene har gått et helt skritt ned. Eller at man ikke øker oftere enn annenhver uke i begynnelsen, uansett hvor bra man føler seg. Hvis man er stabil og i langsom bedring, er det ikke farlig å prøve seg på en liten økning, så fremt man lytter til kroppens signaler, og skjærer ned igjen hvis man blir dårligere. Slike små økninger fører ikke til store tilbakefall, men toppen til noen få dårlige dager. For langt de fleste ME-pasienter ligger utfordringen ikke i å tørre og gjøre mer når man føler seg bedre, men i å tørre å gjøre lite nok inntil symptomnivået begynner å gå ned. Teorien om helingshvile og reparasjonshvile er et viktig verktøy for pasienter som skal forsøke å finne et aktivitetsnivå som er riktig for dem. Brukt riktig, er denne teorien nøkkelen til forbedring.

Oppgaver til hvileartikkelen:

- *Foreta endringer i aktivitets- og hvilemønsteret ditt slik at du får mest mulig helingshvile, og minst mulig reparasjonshvile. Dette vil vanligvis innebære kortere aktivitetsperioder og lengre og flere hvilepauser.*
- *Lær deg minst én avspenningsteknikk slik at du får så dyp hvile som mulig.*
- *Tenk ut og anvend minst to strategier som gjør det lettere å leve med det nye rehabiliteringsprogrammet ditt. Strategiene kan være følelsesmessige eller praktiske.*

© Ingebjørg Midsem Dahl 2007

Sengeplassene

Helse Sør-Øst RHF har sterkt fokus på utvikling av tilbudet til pasienter med CFS/ME.

Vi arbeider for tiden i dialog med relevante helseforetak og inn i de pågående budsjettprosessene for å styrke/bedre tilbudet til pasientgruppen:

- Etablering av 10 sengeplasser som skal være åpne for pasienter fra hele landet. Her avveies for tiden ulike hensyn mot hverandre for å finne den best mulige løsning.
- Poliklinikk på Ullevål universitetssykehus HF med ambulante tjenester
- Tilbudet til barn og unge på Rikshospitalet HF

Det er også arbeid på gang for å få til opplæring av fagfolk slik at de får bedre kompetanse til å møte behovene til pasientgruppen.

Martha Østbye
Spesialrådgiver
Helse Sør-Øst RHF
Postboks 404
2303 Hamar
Mob: 995 46 532

Kan kjøpes fra ME-kontoret:

(porto kommer i tillegg):

Bøker:

- "Living with ME", Dr. Charles Shepherd, 1998 (kr.128). ("Essential reading for anyone wishing to know the facts and understand the latest research.... Outstanding"...ME/CFS Capita Selecta.)
- "M.E. Chronic Fatigue Syndrome: A Practical Guide", Dr. Anne Macintyre, 1998 (kr. 205)
- "Better Recovery From Viral Illnesses", Dr. Darrel Ho-Yen, 2003 (kr. 190). ("Discusses accepting the illness, learning how energy is lost and gained, and how energy is made to last." InterAction.)
- "Unwind! Understand and Control Life. Be Better!", Dr. Darrel-Ho-Yen (kr.125). (Combines relaxation techniques with stress management skills. Unique EMBME method explained.)
- "Climbing Out of the Pit of Life", Dr. Darrel-Ho-Yen (kr. 115). (How to deal with great loss (unemployment, accident or illness). Stepwise plan to recovery.)
- Kastanieblomsten, Vivian Hvenegaard 1999 (kr. 105). (Dansk bok om en hel familie med ME).
- "Myalgic encephalomyelitis and postviral fatigue states: The Saga of the Royal Free Disease", Melvin Ramsay. (kr. 100) (Grunnleggende for forståelse av ME slik sykdommen opprinnelig ble beskrevet).

Annet:

- ME-armbånd (fra Action for ME, støtter forskning). (kr. 50)
- InterAction, medlemsblad fra den britiske ME-forening, Action for ME (AfME). Abonnement 4 blader pr. år. Kr. 55 pr. nummer, spesialpris. Kun for medlemmer av Norges ME-forening

DVD'er:

- DVD-dokumentar av Qigong-prosjektet (kr. 175)
- DVD "Energising Biomedical Research in ME/CFS". A lecture by Dr. Vance Spence, ME Research UK. (kr. 80)
- DVD'er fra den internasjonale ME-konferansen i London, Invest in ME, mai 2006. (kr. 175)
- DVD'er fra den internasjonale ME-konferansen i Oslo, 18. og 19. oktober 2007. (kr. 220)

Åpent Hus

Vi holder "Åpent hus" på ME-kontoret. Møtene er uformelle og åpne for alle.

"Åpent hus" holdes i foreningens lokaler i Kristian Augustsgt. 19 i Oslo, tidspunkt fra kl. 15 til 19.00

ÅPENT HUS VÅREN 2009

Tirsdag 20. januar
Tirsdag 17. februar
Tirsdag 17. mars
Tirsdag 21. april
Tirsdag 12. mai
Tirsdag 9. juni

Tilbakemelding til foreningen om forskjellige behandlingstiltak/treningsopplegg etc.

Foreningen ønsker korte, konsise tilbakemeldinger fra medlemmer som har gått mestringskurs, forsøkt ulike behandlingstiltak eller treningsopplegg, f. eks. gradert/progressiv opptrening (GET), kognitiv atferdsterapi (CBT), lightning process (LP), tankefeltterapi, rehabiliteringsopphold på institusjon m.m.

Send brev eller en e-post til foreningen om din erfaring: post@me-forening.no

Fortell følgende:

- hvor lenge du har hatt ME
- hvor syk du var rett før behandlingen, kurs, treningen e. l. ble startet (** se nærmere forklaring nedenfor)
- hva slags tiltak, behandling eller opplegg du har vært gjennom
- hvor lang tid tiltaket, behandlingen, opplegget foregikk
- om korttidseffekten – 6 måneder etter avsluttet tiltak **
- om langtidseffekten – 1 år – 2 år – 3 år etter avsluttet tiltak (spesifiser hvor lenge etterpå) **
- hvem som stod for tiltakene, opplegget – evt. hvor
- kjønn
- alder

Du kan også gi noen korte stikkord om hva du mener har vært til best hjelp for deg. Var det tiltak som ikke virket, så kan du nevne de også. Er det noen tiltak som har gjort deg verre, vennligst beskriv også dem i stikkordsform.

** Angi en prosentandel for hvor syk du var rett før tiltaket startet (utgangsnivå), et halvt år etterpå (korttidseffekt) og ett år eller lenger etterpå (langtidseffekt) For å finne ut hvilken prosentandel som passer med tilstanden, vennligst gå inn på linken nedenfor. Der finnes et skjema med verdier fra 0-100. Skjemaet er laget av den amerikanske ME-eksperten, barnelege David S. Bell. Velg deretter den prosentandelen som best stemmer med din sykdomsgrad på de aktuelle tidspunktene. Nettside: http://www.me-forening.no/index.php?option=com_content&task=blogsection&id=7&Itemid=76 - klikk deretter på linken for å komme frem til dr. Bells skala.

NAFKAM (Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin) ønsker historier om eksepjonelle sykdomsforløp. Hvis du blir frisk eller verre av noen av tiltakene eller behandlingsformene, kan du også sende brev eller e-post til dem.

Nettside: <http://uit.no/nafkam/omnafkam/?collapsemenu=collapsemenu>
Send e-post om du ønsker å registrere sykdommen din: <http://uit.no/nafkam/6228/>

Svarene vil bli behandlet konfidensielt.

Husk å informere oss om adresseforandringer!

Utgitt av:
Norges ME-forening
Postadresse:
Eiksveien 96 A
1361 ØSTERÅS

Kontor og besøksadresse:
Kr. Augustsgt. 19, Oslo
Tlf.: 22 20 34 24
Fax: 22 20 34 25
e-post: post@me-forening.no
www.me-forening.no

Redaksjonen:
Ellen V. Piro
Layout: Svein Hansen
Takk til: Eva Stormorken