

Fysiologien ved treningsintoleranse hos pasienter med myalgisk encefalomyelitt (ME) og nytten av progressiv opptrening

S. Pierce* & P. W. Pierce†

* Department of Structural and Functional Biology, University of Insubria, Via J.H. Dunant 3, I-21100 Varese, Italy. simon.pierce@uninsubria.it

† George Eliot Building, Clifton Campus, Nottingham Trent University, Nottingham, NG11 8NS, United Kingdom.

Sammendrag

I denne oversikten diskuteres om progressiv opptrening (engelsk: GET – graded exercise therapy) er egnet som behandling ved myalgisk encefalomyelitt (ME) basert på nåværende viten om den underliggende fysiologien ved denne tilstanden samt de fysiologiske følgevirkningene som skjer ved anstrengelse hos ME-pasienter. En stor mengde fagfelleurdert vitenskapelig litteratur støtter hypotesen om at man ved ME, etter en overanstrengelse (dvs. en periode med metabolsk belastning) kombinert med virusinfeksjon, tærer på lageret av den metabolske regulatoren glutation, noe som starter en kaskade av fysiologiske funksjonsforstyrrelser. Immunsystemet og muskelmetabolismen (inkludert musklene i hjerte-/karsystemet) konkurrerer hele tiden om *glutation*, noe som setter i gang en tilstand av konstant belastning. Dette fører igjen til at tilstanden blir kronisk. Svekkelsen av en rekke metabolske funksjoner gjør at pasienter tydelig opplever en serie med svake symptomer som kan være forskjellige fra pasient til pasient. Progressiv opptreningsterapi har vist seg nyttig for en minoritet av pasientene. Den forverringen av symptomer som imidlertid majoriteten opplever, er ikke subjektiv, men har en fysiologisk basis. Generell anbefaling av progressiv opptrening er ikke klokt for en så heterogen pasientgruppe, der de fleste mest sannsynlig vil respondere negativt på fysisk aktivitet.

Som følge av trening får ME-pasienter en unik form for symptomforverring. Disse kan påvises ved en serie målbare fysiologiske endringer som er en indikasjon på belastning (suboptimal metabolsk ytelse, f. eks. nedsatt respirasjon og hjerterefrekvens, økt produksjon av glykolyse og melkesyre, noe som igjen ledsages av begrensninger i aktivitetsnivå¹⁻⁵). Selv om disse symptomene kanskje ikke er universelle⁶, er en betydelig undergruppe av ME-pasienter rammet på denne måten⁷. Når det gjelder trening ved denne tilstanden, er dette en viktig sak fordi én tankeskole anbefaler progressiv opptrening som en generell kur mot ME, mens en annen anerkjenner at treningsintoleranse kan ha en underliggende fysiologisk årsak og som faktisk kan økes ved fysisk trening. Opinionsforskjellene påvirker politikken: Progressiv opptrening er én av hovedanbefalingene i de nåværende NICE Guidelines for behandling av pasienter som er “lett til moderat rammet” av ME (s. 21, linje 20-23)⁸.

Selv om det foreligger nyere oversiktsartikler om ME⁹⁻¹¹, er vårt spesifikke mål å gi en oversikt over den dokumentasjonen som finnes for de mekanismene som trer i kraft hos ME-pasienter ved fysisk aktivitet, og til å finne ut hvordan progressiv opptreningsterapi kan hindre bedring.

Selv om ingen randomisert, kontrollert studie så langt har forsøkt å utforske alle aspekter ved ME, tyder den samlede vekten av empirisk dokumentasjon så langt på at tilstanden er karakterisert av en kompleks serie av hendelser som involverer reservelageret av metabolske

regulatorer slik som glutation, muskelmetabolismen og hjerte-/karsystemet. En betydelig mengde litteratur tyder på at manglende likevekt i de metabolske prosessene ledsages av funksjonsforstyrrelser i et immunsystem som er svekket på grunn av virusinfeksjon. Et kjennetegn ved ME er faktisk en lang rekke symptomer som varierer i styrke fra pasient til pasient, noe som tyder på at en rekke funksjoner er svekket i større eller mindre grad.

Typisk sett følger ME etter en influensaliknende sykdom der forhøyede konsentrasjoner av viruspartikler etterpå kan spores i blod og muskelvev ¹². Postviralt utmattelsessyndrom er en vel anerkjent følgetilstand etter infeksjon med en rekke typer virus ¹³⁻¹⁷, der særlig enterovirus er implisert ved ME, hvor økte konsentrasjoner av virale RNA-sekvenser som likner Coxsackie B virus er målbart i muskelvev ¹². Videre har det fåtall av ME-pasienter som hittil er behandlet med antivirale midler (interferoner), vært i stand til å returnere til jobb etter behandling ¹⁸, noe som også tyder på en vedvarende, 'ulmende' infeksjon ¹⁹. Det er viktig å vite at postviral utmattelse ikke er knyttet til manglende bruk av muskulatur og dårlig fysisk form som kan følge i kjølvannet av en sykdomsperiode ¹².

Mekanismen som ligger til grunn for postviral utmattelse er faktisk en multifasettert fysiologisk ubalanse. Nijs og medarbeidere ²⁰ fant at progressiv opptrening resulterte i defekt regulering av immunsystemet, spesielt økt aktivitet i enzymene *elastase* og *RNase L* hos ME-pasienter. RNase L spiller en nøkkelrolle i cellens system for oppdagelse av virus og er oppregulert som respons på en virusinfeksjon. Elastase bryter imidlertid ned RNase L og er normalt sett involvert i å fjerne det fra cellen når konsentrasjonen er for høy. Hvorfor skulle begge disse spesielt være uttrykt hos ME-pasienter? Elastase blir aktivert og bryter ned RNase L i fravær av metabolske regulatorer som glutation. (Glutation er et aminosyrekompleks som modifierer enzymaktivitet i hele kroppen, og ME-pasienter har enten lavere konsentrasjoner eller en manglende likevekt mellom dets aktive og inaktive former ²¹⁻²³). Således kan den samtidige overaktiveringen og feilreguleringen i metabolske prosesser i denne delen av immunsystemet bli forklart ved at glutation er utarmet (lageret tømmes).

En rekke faktorer bidrar til utarming av glutation i befolkningen, inkludert infeksjon, oksidativt stress utløst av hard eller langvarig trening og langvarig forhøyede nivåer av stresshormonene kortisol og adrenalin ²⁴. Videre er glutation også involvert i opprettholdelse av respirasjon (f.eks. produksjonen av kjemiske energiforbindelser slik som ATP i mitokondrier) og ved dette skaffer energi til aktivt vev som muskulatur. Således konkurrerer egentlig muskelvevet med immunsystemet om glutation ²⁵. Langvarig fysisk aktivitet reduserer mengden glutation som blir tilgjengelig for immunsystemet, noe som resulterer i forstyrrelser i immunsystemet. Eller det motsatte skjer ved at et overaktivt immunsystem reduserer mengden energi som er tilgjengelig for muskelvev, noe som også øker det oksidative stresset. Dette kan forklare årsaken både til den kroniske utmattelsen og smertene (ved at det setter i gang melkesyreproduksjon) som karakteriserer ME. Konsentrasjonene av glutation kan således bli for lav etter en periode med belastning til at det kan bli en optimal funksjon både for immunsystemet og muskelvevet, noe som igjen baner vei både for vedvarende virusinfeksjon og utmattelse. Vedvarende infeksjon og utmattelse gir gir tilbakemelding (feed back) til hverandre og gjør at denne tilstanden blir kronisk.

Denne situasjon blir komplisert ved det faktum at glutation ikke bare har en støttende rolle for immunresponsen, men også direkte hemmer replikasjon av enterovirus ved å blokkere dannelsen av et spesielt protein (glykoprotein B) som deles av alle – inkludert Coxsackie virus. Faktisk er konsentrasjonen av glutation en viktig faktor som virker inn på ekspresjonen av andre vedvarende virusinfeksjoner slik som HIV ²⁶⁻²⁹. Utarming av glutation undertrykker

således ikke bare immunsystemet, men denne utarming etterlater kroppen spesielt forsvarsløs mot enterovirus. Langvarig trening eller belastning kan utarme konsentrasjonen av glutation til det punktet der viral RNA ikke hindres i replikasjon (formerer seg), ved å bistå enten en innledende infeksjon eller en fornyet replikasjon av tidligere blokkert viralt RNA som finnes muskelvev og blod ^{27,29}. På denne måten blir utarming av glutation en sterk kandidat til å være ”triggeren for reaktivering av latente vira inne i cellen” ved ME ³⁰. Et lite antall studier viser at mat rik på glutation eller injeksjoner med glutation bidrar til å redusere utmattelse hos ME-pasienter og kan fjerne aktive virusinfeksjoner ^{31,32}.

Selv om de ovenfor nevnte studiene har konsentrert seg om skjelettmuskulatur, er hjertet (og de leggmusklene som holder oss oppe i stående stilling og som er involvert i pumping av blod tilbake til hjertet) ikke unntatt fra utarming av glutation. Den overfor beskrevne mekanismen kan derfor være årsak til de hjerte-/karproblemene som er assosiert med ME, inkludert ortostatisk intoleranse (blodtrykksfall ved stående stilling) (se oversiktsartikkel av Spence og Stewart ³³). Pasienter med ortostatisk intoleranse ”har vedvarende svakhet og vanligvis treningsintoleranse” ³³.

Samlet sett tyder denne dokumentasjonen på at kronisk utmattelse ved ME er karakteristisk for følgende hendelsesforløp: En periode med infeksjon eller hard fysisk eller mental aktivitet resulterer i utarming av glutation. Dette gjør immunsystemet relativt ineffektivt, spesielt mot enterovirus infeksjon. Immunsystemet blir konstant aktivert (og ineffektivt styrt) fordi det har utilstrekkelige ressurser (glutation) for å kvitte seg fullstendig med mengden virale partikler. Den konstant forhøyede energietterspørselen i immunsystemet trekker ressurser fra andre metabolske funksjoner (særlig energikrevende systemer som skjelettmuskulatur og hjerte-/karsystemet). Begrensninger i respiratoriske og hjerte-/karsystemer låser pasienten ytterligere fast i en ond sirkel av utilstrekkelig produksjon og bruk av energi. Økt avhengighet av anaerobisk metabolisme fører til produksjon av melkesyre og ledsagende muskelsmerter.

Utførelse av energikrevende aktiviteter som trening, kan klart bare forverre denne situasjonen. Faktisk hevdet 82 % av ME-pasientene i en nyere studie at progressiv opptreningsterapi forverret deres tilstand, mens bare 5 % rapporterte at den var til nytte (sammenliknet med 70-75 % av pasientene som mente at enten smertebehandling eller avpassing av daglig aktivitetsnivå var til hjelp) ³⁴. Videre advares det i den kanadiske, kliniske behandlingsprotokollen om at ”ytre avpassede progressive opptreningprogrammer” og programmer som er basert på antakelsen om at pasienter har feil oppfatning av sine aktivitetsgrenser eller sin sykdom må unngås” ³⁵. Hvis trening er så skadelig, hvorfor blir progressiv opptreningsterapi ofte anbefalt som en behandling for ME? For det første er mange studier som siteres her er av nyere dato, og informasjonen om metabolske forstyrrelser og konsekvensene av belastning har kanskje enda ikke nådd frem til dem som lager retningslinjer. For det andre er det reklassifiseringen av ME til et uklart ’kronisk utmattelsessyndrom’ (CFS). Medlemmer av den psykiatriske profesjon legger til grunn at symptomene ikke har noen biologisk basis og derfor best behandles med tradisjonelle psykiatriske metoder for hvordan man skal møte og overkomme et problem, heller enn direkte å fjerne kilden til problemet. Denne tilnærmingen hopper fra hypotese til behandling uten å utforske de mekanismer som er involvert, noe som kanskje forklarer hvorfor ”ingen psykiater noen gang har kurert en ME-pasient ved bruk av psykiatriske metoder” ¹⁹. Psykiatri, pr. definisjon, bør ikke ha autoritet over behandling av fysiologiske lidelser, særlig de som hovedsaklig finner sted i muskelvev. Progressiv opptreningsterapi er grunnlagt på, og vedlikeholdes av, myten om at ME-pasienter simpelt hen bare simulerer, mens de fleste i realiteten er frustrerte over sin manglende kapasitet til å utføre viktige aspekter ved dagliglivet ³⁴.

ME er en heterogen lidelse som rammer forskjellige pasienter i ulik grad og med ørsmå forskjellig serier av symptomer. I beste fall har progressiv treningsterapi lettet litt på symptomene (men ikke kurert) for en meget liten andel pasienter, mens mengden empirisk dokumentasjon tyder på at trening har direkte og vedvarende negative konsekvenser for fysiologien og på livskvaliteten for en meget stor undergruppe av ME-pasienter. Enhver generell behandlingsform vil sannsynligvis ikke gripe fatt i problemet med heterogeniteten ved ME, og progressiv opptrening er spesielt uegnet fordi det kan forverre tilstanden. Den bør derfor ikke anbefales på generell basis uten stor grad av sikkerhet for at den ikke vil bli anvendt på pasienter som ikke tåler det. Det er vanskelig å forestille seg en mer uegnet terapi for ME. Ved å øke risikoen for tilbakefall og øke den generelle helserisikoen, heller enn å redusere problemene, er det risiko for at progressiv opptrening for denne sykdommen også vil påføre samfunnet som helhet en større byrde. Denne oversikten tyder på at en tilnærming basert på behandling av den underliggende fysiologiske funksjonsforstyrrelsen ville være mer fruktbar.

Forkortelser

ATP = adenosidtrifosfat

RNase L = 2'-5'-oligoadenylat (2-5A) syntetase/ribonuklease

Referanse: S. Pierce & P. W. Pierce. The physiology of exercise intolerance in patients with myalgic encephalomyelitis (ME) and the utility of graded exercise therapy. *Journal of IiME* 2009;2(2):55-60.

Linker:

<http://www.investinme.org/Documents/Journals/Journal%20of%20IiME%20Vol%202%20Issue%202.pdf>

<http://209.85.229.132/search?q=cache:ett079NSTTkJ:www.investinme.org/Documents/PDFdocuments/The%2520physiology%2520of%2520exercise%2520intolerance%2520in%2520patients%2520with%2520myalgic%2520encephalomyelitis.doc+s+Pierce+and+P+W+Pierce+Nottingham+trent+%2BME&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=uk&client=firefox-a>

Artikkelen er oversatt av *Eva Stormorken* og gjengitt med tillatelse fra Invest in ME.

Referanser

1. De Becker PJ, Roeykens J, Reynders N, McGregor N & De Meirleir K. 2000. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Archives of International Medicine* 160: 3270-3277.
2. Fulcher KY & White PD. 2000. Strength and physiological response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 69: 302-307.
3. Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, et al. 1992. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome: in vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 102: 1716-1722.
4. Nijs J, De Meirleir K, Wolfs S & Duquet W. 2004. Disability evaluation in chronic fatigue syndrome: associations between exercise capacity and activity limitations/participation restrictions. *Clinical Rehabilitation* 18: 139-148.

5. Sorensen B, Streib JE, Strand M, et al. 2003. Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 112: 397-403.
6. Sargent C, Scroop GC, Nemeth PM, Burnet RB & Buckley JD. 2002. Maximal oxygen uptake and lactate metabolism are normal in chronic fatigue syndrome. *Medicine & Science in Sports and Exercise* 34: 51-56.
7. Chia JKS. 2005. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Pathology* 58: 1126-1132.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CFS/ME: full guideline DRAFT (September 2006).
9. Afari N & Buchwald D. 2003. Chronic fatigue syndrome: a review. *American Journal of Psychiatry* 160: 221-236.
10. Patarca-Montero R, Antoni M, Fletcher MA & Klimas NG. 2001. Cytokine and other immunologic markers in Chronic Fatigue Syndrome and their relation to neuropsychological factors. *Applied Neuropsychology* 8: 51-64.
11. Hooper M. 2006. Myalgic Encephalomyelitis (ME): a review with emphasis on key findings in biomedical research. *Journal of Clinical Pathology* (in press) published online 25 Aug. 2006 doi: 10.1136/jcp.2006.042408.
12. Lane RJM, Soteriou BA, Zhang H, & Archard LC. 2003. Enterovirus related metabolic myopathy: a postviral fatigue syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 74: 1382-1386.
13. Ayres JG, Flint N, Smith EG, et al. 1998. Post-infection fatigue syndrome following Q-fever. *Q. J. Med.* 91: 105-123.
14. Berelowitz JG, Burgess AP, Thanabalasingham T, et al. 1995. Post-hepatitis syndrome revisited. *Journal of Viral Hepatitis* 2: 133-138.
15. Kerr JR, Barah F, Matley DL. et al. 2001. Circulating tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma are detectable during acute and convalescent paravirus B19 infection and are associated with prolonged and chronic fatigue. *Journal of General Virology*. 82: 3011-3019.
16. Hotopf M, Noah N, Wesseley S. 1996. Chronic fatigue and psychiatric morbidity following viral meningitis: a controlled study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 60: 495-503.
17. White PD, Thomas JM, Amess J, et al. 1995. The existence of a fatigue syndrome after glandular fever. *Psychological Medicine* 25: 907-916.
18. Chia JK, Jou NS, Majera L et al. 2001. The presence of enteroviral RNA (EV RNA) in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) of patients with the chronic fatigue syndrome (CFS) associated with high levels of neutralizing antibodies to enteroviruses. *Clinical Infectious Diseases* 33: 1157.
19. Hyde B. 2006. A new and simple definition of myalgic encephalomyelitis and a new simple definition of chronic fatigue syndrome & a brief history of myalgic encephalomyelitis and an irreverent history of chronic fatigue syndrome. Invest in ME, UK.
20. Nijs J, Meeus M, McGregor NR, Meeusen R, De Schutter G, Van Hoof E & De Meirleir K. 2005. Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *Medicine & Science in Sports and Exercise* 37(10): 1647-1654.
21. Richards RS, Roberts TK, Dunstan RH, McGregor NR & Butt HL. 2000. Free radicals in chronic fatigue syndrome: cause or effect? *Redox Report* 5(2-3): 146-147.
22. Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M & De Leeuw I. 2000. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue: effects of supplementation with magnesium. *Journal of the American College of Nutrition* 19(3): 374-382.

23. Kurup RK & Kurup PA. 2003. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *International Journal of Neuroscience* 113: 683-701.
24. Ji LL. 1995. Oxidative stress during exercise: implication of antioxidant nutrients. *Free Radical Biology & Medicine* 18(6): 1079-1086.
25. Bounous G & Molson J. 1999. Competition for glutathione precursors between the immune system and the skeletal muscle: pathogenesis of chronic fatigue syndrome. *Medical Hypotheses* 53(4): 347-349.
26. Roederer M, Raju PA, Staal FJT, Herzenberg LA & Herzenberg LA. 1991. N-acetylcysteine inhibits latent HIV expression in chronically infected cells. *AIDS Research and Human Retroviruses* 7: 563-567.
27. Staal FJT, Roederer M, Israelski DM, Bubp J, Mole LA, McShane D, Deresinski SC, Ross W, Sussman H, Raju PA, Anderson MT, Moore W, Ela SW, Herzenberg LA & Herzenberg LA. 1992. Intracellular glutathione levels in T cell subsets decrease in HIV-infected individuals. *AIDS Research and Human Retroviruses* 8: 305-311.
28. Ciriolo MR, Palamara AT, Incerpi S, Lafavia E, Bue MC, De Vito P, Garaci E & Rotilio G. 1997. Loss of GSH, oxidative stress, and decrease of intracellular pH as sequential steps in viral infection. *Journal of Biological Chemistry* 272(5): 2700-2708.
29. Cai J, Chen Y, Seth S, Furukawa S, Compans RW & Jones DP. 2003. Inhibition of influenza infection by glutathione. *Free Radical Biology & Medicine* 34(7): 928-936.
30. Van Konynenburg RA. 2004. Is glutathione depletion an important part of the pathogenesis of chronic fatigue syndrome? Presented at the AACFS Seventh International Conference, Oct. 8-10/2004, Madison, Wisconsin.
31. Salvato P. 1998. CFIDS patients improve with glutathione injections. *CFIDS Chronicle* January/February 1998.
32. Cheney PR. 1999. Evidence of glutathione deficiency in chronic fatigue syndrome. *American Biologics 11th International Symposium, Vienna, Austria*. Tape No. 07-199: available from Professional Audio Recording, P.O. Box 7455, LaVerne, CA 91750.
33. Spence V & Stewart J. 2004. Standing up for ME. *Biologist* 51(2): 65-70.
34. 25% ME Group. 2004. Severely affected ME (myalgic encephalomyelitis) analysis report on a questionnaire issued January 2004. 25% ME Group, Troon, Ayrshire, UK. pp. 8.
35. Jain AK, Carruthers BM & Van de Sande MI. 2004. Fibromyalgia Syndrome: Canadian Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols-A Consensus Document. *Journal of Musculoskeletal Pain* 11(4): 3-107.