



Fotograf: Wilse, A. B. / Oslo byarkiv



UiO : Det medisinske fakultet

Ungdom, smerte og tretthet

Sykdomsmekanismer ved CFS/ME

Vegard Bruun Wyller

*Professor, Inst. for klinisk medisin, Universitetet i Oslo
Overlege, Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus*



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

Det misforståtte skillet mellom kropp og sjel



“... mennesker er ikke kroppsfrie ånder,
men [...] en **forening** av kropp og ånd”

St. Irenaeus. Mot kjetteriet, ca. 180

“Ved kronisk utmattelsesyndrom kan kropp-sjel-dualismen
hindre en grunnleggende forståelse av sykdommen”

Marshall. J Pediatr 1999; 134: 395-405



Hva vet vi fra før?

Genetiske faktorer

Langvarige infeksjoner

Kognitive forstyrrelser

- Svekkede eksekutive funksjoner

Autonome forstyrrelser

- Aktivert sympatikus
- Svekket parasympatikus

Personlighet

Dramatiske livshendelser

(Immunforstyrrelser)

- Lavgradig generell betennelse

Hormonforstyrrelser

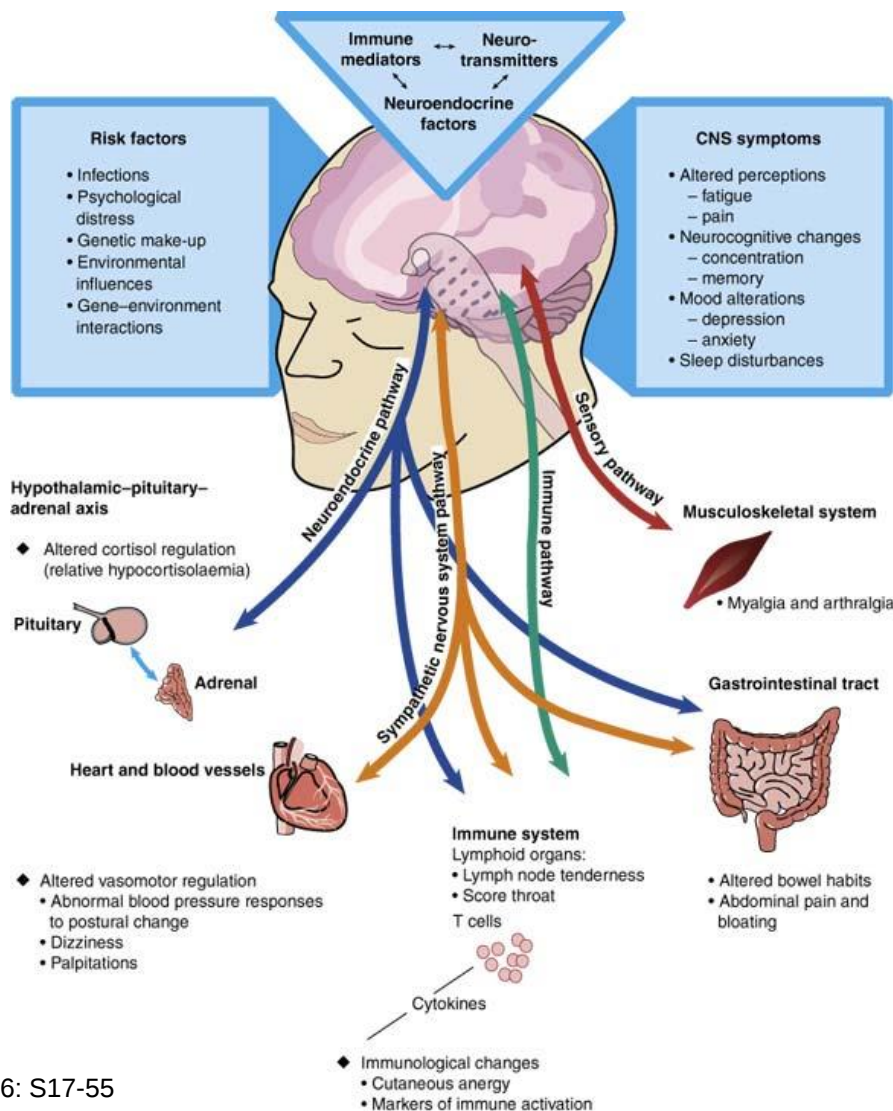
- Svekket kortisolrespons



1814-2014

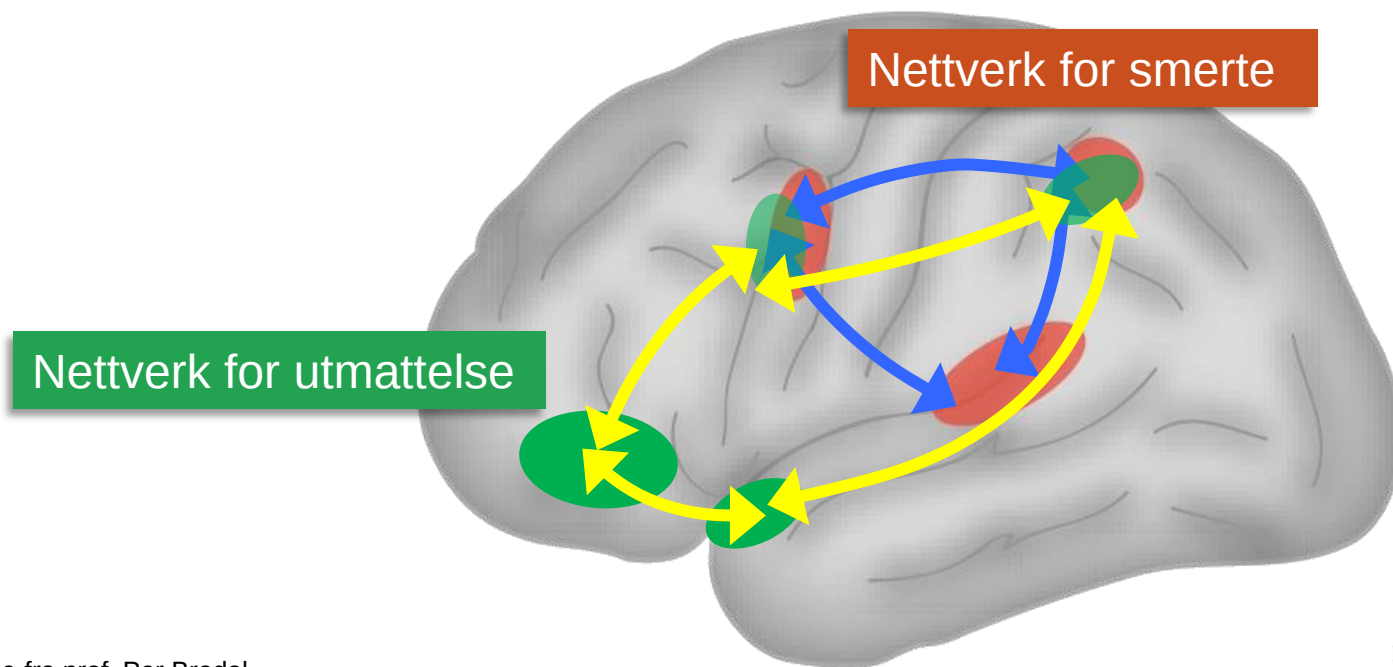
Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

En integrert modell – med hjernen i sentrum

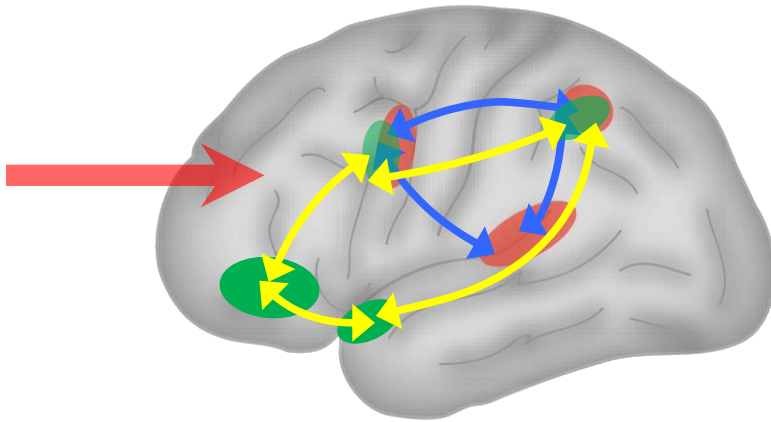


Hjernenettverk for utmattelse og smerte

- Følelsen av smerte og utmattelse oppstår ved synkronisert aktivitet i **oppgavespesifikke nettverk** i hjernen
- Smerte og utmattelse er «**alarmer**» som skal aktiveres ved ulike belastninger, men som også kan i '**vranglås**'



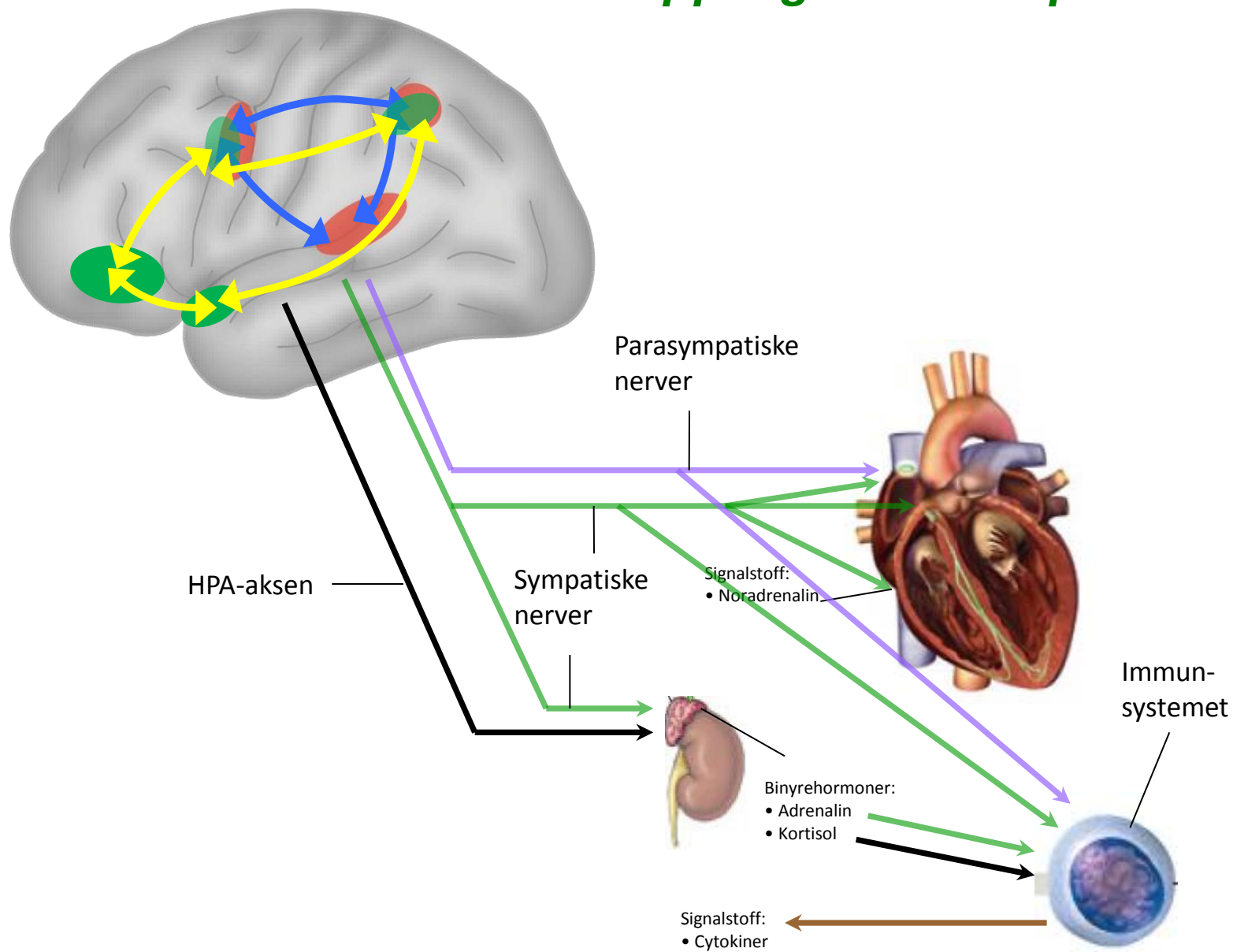
Fortolkning og forventning aktiverer «alarmene»



- Aktivering av nettverkene bygger på hjernens **automatiske fortolkning** av hva som skjer i kroppen og **forventning** til hva som kommer til å skje
- Hjernens fortolkninger og forventninger kan være **feilaktige**



Alarmene gir en kroppslig stressrespons



En integrert modell for CFS/ME

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

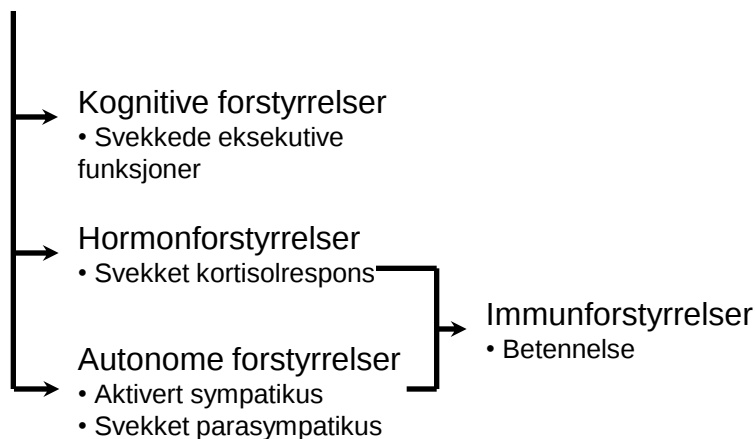
Langvarige infeksjoner

Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Petter (31 år) – om automatisk fortolkning og forventning

CFS/ME i etterkant av kyssesyken

Halvannet år helt sengeliggende i mørkt rom på sykehjem.

Frisk etter mental trening – og fremdeles helt frisk mange år senere

«Jeg går inn og ut av sykehuset i to måneder [pga. kyssesyke]. Jeg begynner å se på meg selv som skrøpelig, og jeg blir kjempeoppmerksom på egne kropp...»

«Jeg blir en ”mester” i å lytte til kroppen min. Opplever jeg at noe gjør meg verre, er jeg mer forsiktig neste gang. Og alt er bare årsaker og virkninger.»

«[Mental trening] får meg til å stille spørsmålstegn ved mine forestillinger om årsak og virkning. Det får meg til å gjøre ting, som jeg tidligere trodde stred mot grensene mine, uten å tro eller være redd for at jeg skulle få en reaksjon. Og da fikk jeg det heller ikke.»





UiO : Det medisinske fakultet



The Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents
Pathophysiology and Intervention Trial

Prosjektleder

Vegard Bruun Wyller

Professor, UiO/AHUS

Forskningsgruppe

Even Fagermoen

PhD-stipendiat, UiO/OUS

Dag Sulheim

PhD-stipendiat, UiO/OUS

Anette Winger

PhD-stipendiat, HIOA

Berit Widerøe Njølstad

Ergoterapeut, OuS

Kari Gjersum

Sekretær, OUS

Rekruttering

Barneavdelinger (+ noen fastleger) i hele Norge

Publisering av hovedfunn

Sulheim D et al. JAMA Pediatr 2014; 168: 351-60

Samarbeidspartnere

Anders Andersen

Lab. leder, OUS

Pål Aukrust

Professor, UiO/OUS

Riccardo Barbieri

Professor, Harvard/MIT, USA

Jens Bollerslev

Professor, UiO/OUS

Lars Eide

Professor, UiO/OUS

Mirjam Ekstedt

Seniorforsker, OUS

Tor Endestad

Førsteamanuensis, UiO

Linn Getz

Professor, NTNU

Johannes Gjerstad

Professor, UiO

Kristin Godang

Lab. leder, OUS

Sølvi Helseth

Professor, HIOA

Ulf Geir Indahl

Førsteamanuensis, UMB

Mari Kaarbø

Post.doc., OUS

Gunnvald Kvarstein

Professor, UiTø

Annika Melinder

Professor, UiO

Leonardo A. Meza-Zepeda

Senterleder, OUS

Tom Eirik Mollnes

Professor, UiO/OUS

Fredrik Müller

Professor, UiO/OUS

Peter C. Rowe

Professor, Johns Hopkins, USA

J. Philip Saul

Professor, MUSC, USA

Fahri Saatcioglu

Professor, UiO

Eva Skovlund

Professor, UiO

Kristin Tøndel

Post.doc., UMB

Thor Ueland

Post.doc., OUS

Henrik Vogt

PhD-stipendiat, NTNU

Ellen Wessel

PhD-stipendiat, UiO

John Wyller

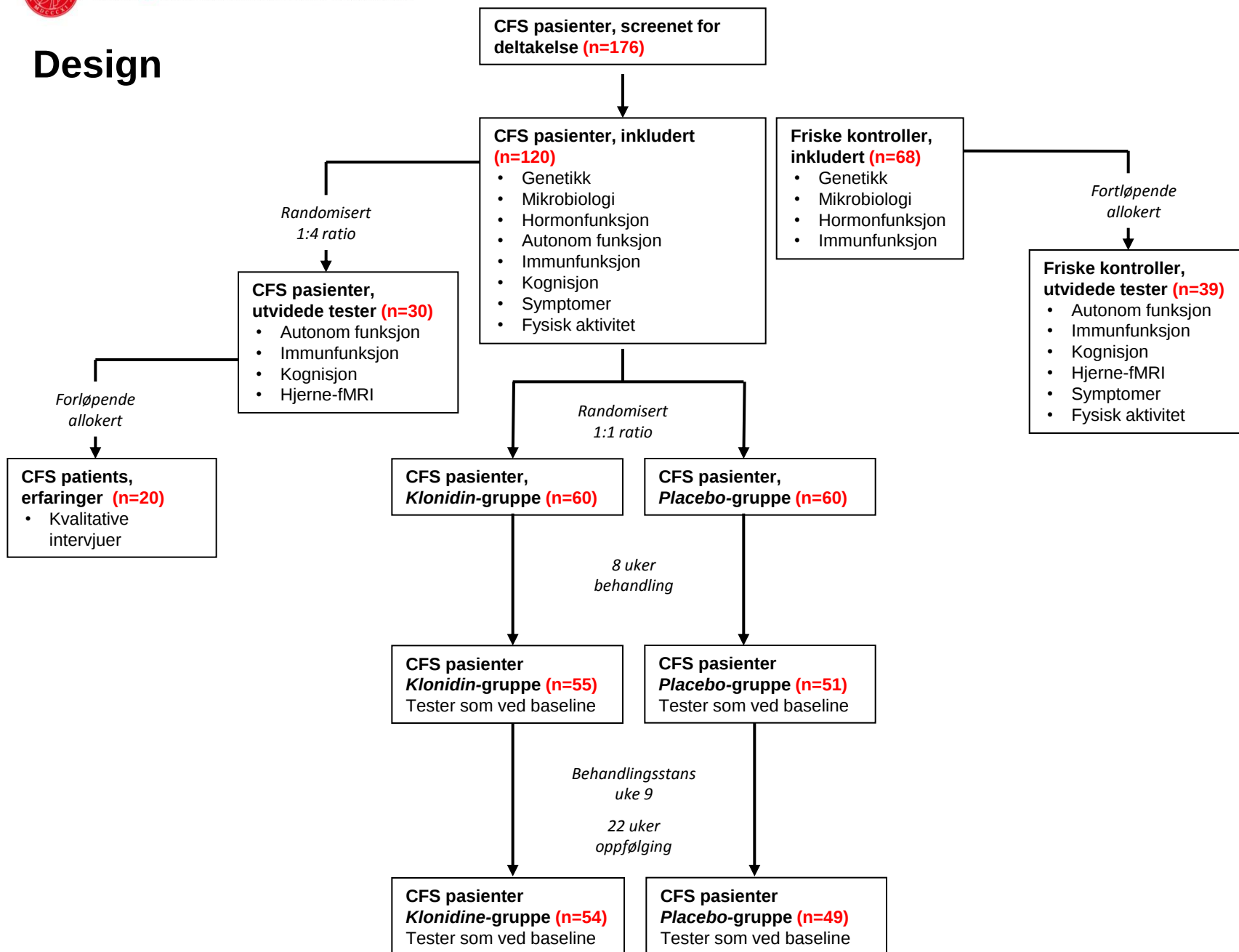
Professor, UMB

Merete Glenne Øie

Professor, UiO



Design



1. Symptomer og funksjonell kapasitet

	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske kontroller</i>	<i>p-verdi</i>
Skritt per dag – antall, gjennomsnitt (SD)	4662 (2386)	10293 (3716)	<0.001
Funksjonsskåre - gjennomsnitt (SD)	23.5 (9.3)	1.3 (2.8)	<0.001
Chalder fatigue-skåre - gjennomsnitt (SD)	19.3 (6.1)	8.7 (4.6)	<0.001
Gjennomsnittlig smerteskåre - gjennomsnitt (SD)	4.5 (2.1)	2.5 (1.8)	<0.001
Insomni-skåre - gjennomsnitt (SD)	3.4 (1.0)	4.8 (0.9)	<0.001
Hypersensitivitetsskåre - gjennomsnitt (SD)	2.8 (1.3)	1.1 (0.2)	<0.001
Betennelsessymptomer, totalskåre – gjennomsnitt (SD)	2.1 (0.9)	1.3 (0.5)	<0.001
Sår hals - gjennomsnitt (SD)	2.2 (1.3)	1.4 (0.8)	0.001
Ømme lymfeknyter – gjennomsnitt (SD)	1.8 (1.2)	1.3 (0.8)	0.003
Feverfølelse - gjennomsnitt (SD)	2.4 (1.2)	1.2 (0.6)	<0.001



2. Immunfunksjon og mikrobiologi

A. Betennelsesmarkører

Serum CRP - mg/L, median (IQR)	0.43 (0.96)	0.35 (0.46)	0.049
TCC (Terminal Complement Complex) – CAU/mL, median (IQR)	0.60 (0.30)	0.60 (0.30)	0.980
IL-1 β (Interleukin-1 beta) – pg/mL, median (IQR)	2.3 (2.1)	2.6 (2.7)	0.783
IL-1ra (Interleukin-1 receptor antagonist) – pg/mL, median (IQR)	74 (82)	80 (121)	0.708
IL-2 (Interleukin-2) – pg/mL, median (IQR)	4.3 (5.7)	6.3 (6.4)	0.166
IL-4 (Interleukin-4) – pg/mL, median (IQR)	2.0 (1.5)	2.2 (2.0)	0.285
IL-5 (Interleukin-5) – pg/mL, median (IQR)	3.0 (3.1)	3.5 (3.9)	0.665
IL-6 (Interleukin-6) – pg/mL, median (IQR)	7.1 (5.9)	7.6 (6.5)	0.924
IL-7 (Interleukin-7) – pg/mL, median (IQR)	9.1 (6.9)	8.1 (10.8)	0.684



<i>Cytokiner</i>	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske kontroller</i>	<i>p-verdi</i>
IL-8 (Interleukin-8) – pg/mL, median (IQR)	5.3 (4.6)	6.6 (7.5)	0.591
IL-9 (Interleukin-9) – pg/mL, median (IQR)	11.4 (9.9)	13.4 (12.8)	0.469
IL-10 (Interleukin-10) – pg/mL, median (IQR)	3.5 (5.1)	5.4 (6.6)	0.038
IL-12 (Interleukin-12) – pg/mL, median (IQR)	9.8 (10.6)	12.1 (19.0)	0.336
IL-13 (Interleukin-13) – pg/mL, median (IQR)	3.1 (3.2)	3.2 (3.3)	0.558
IL-17 (Interleukin-17) – pg/mL, median (IQR)	31 (38)	42 (56)	0.503
FGF (Fibroblast growth factor) – pg/mL, median (IQR)	36 (32)	39 (41)	0.532
INF γ (Interferon gamma) – pg/mL, median (IQR)	92 (85)	106 (122)	0.473



<i>Cytokiner</i>	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske kontroller</i>	<i>p-verdi</i>
IP-10 (Interferon gamma-induced protein 10; CXCL10) – pg/mL, median (IQR)	333 (263)	353 (241)	0.468
MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1; CCL2) – pg/mL, median (IQR)	10.4 (8.2)	9.7 (6.2)	0.357
MIP-1 α (Macrophage inflammatory protein-1alpha; CCL3) – pg/mL, median (IQR)	5.7 (4.7)	4.4 (5.3)	0.554
MIP-1 β (Macrophage inflammatory protein 1beta; CCL4) – pg/mL, median (IQR)	40 (18)	39 (22)	0.314
PDGF-BB (Platelet-derived growth factor-BB) – pg/mL, median (IQR)	240 (318)	234 (378)	0.324
RANTES (Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted; CCL5) – pg/mL, median (IQR)	9485 (15407)	9381 (14366)	0.926
TNF α (Tumor necrosis factor alpha) – pg/mL, median (IQR)	47 (40)	53 (58)	0.695
VEGF (Vascular endothelial growth factor) – pg/mL, median (IQR)	10 (11)	13 (14)	0.289

	<i>Chalder Fatigue Score (CFQ)</i>		<i>95 % confidence interval for difference</i>
	<i>$\geq$ median (n=61)</i>	<i>< median (n=53)</i>	
Betweenness centrality	0.42	0.46	(-0.25 to 0.22)
Closeness centrality	0.19	0.24	(-0.19 to 0.12)
Degree centrality	0.10	0.12	(-0.13 to 0.09)
Eigenvector centrality	0.72	0.70	(-0.17 to 0.22)

- **Ingen forskjell** i cytokiner mellom CFS/ME-pasienter og friske kontroller
- **Ingen sammenheng** mellom cytokin-nettverk og symptomer på betennelse

B. Mikrobiologi

	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske kontroller</i>	<i>p-verdi</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i> PCR - antall (%)			
Negativ	120 (100)	65 (100)	n.a.
Positiv	0 (0)	0 (0)	
Anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> IgM - antall (%)			
Negativ	111 (100)	56 (97)	0.116
Positiv	0 (0)	2 (3.4)	
Anti- <i>Borrelia burgdorferi</i> IgG - antall (%)			
Negativ	115 (98)	62 (95)	0.350
Positiv	2 (1.7)	3 (4.6)	
EBV PCR - antall (%)			
Negativ	117 (99)	65 (98)	>0.999
Positiv	1 (0.8)	1 (1.5)	
Anti-EBV EBNA IgG - antall (%)			
Negativ	52 (48)	35 (58)	0.206
Positiv	56 (52)	25 (42)	
Anti-EBV VCA IgM - antall (%)			
Negativ	107 (97)	60 (98)	>0.999
Positiv	3 (2.7)	1 (1.6)	

<i>Mikrobiologi</i>	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske kontrollere</i>	<i>p-verdi</i>
CMV PCR - antall (%)			
Negativ	119 (100)	65 (100)	n.a.
Positiv	0 (0)	0 (0)	
Anti-CMV IgM - antall (%)			
Negativ	116 (100)	64 (98)	0.359
Positiv	0 (0)	1 (1.5)	
Anti-CMV IgG - antall (%)			
Negativ	63 (53)	36 (56)	0.711
Positiv	55 (47)	28 (44)	
Parvovirus B19 PCR - antall (%)			
Negativ	115 (98)	60 (95)	0.345
Positiv	2 (1.7)	3 (4.8)	
Anti-Parvovirus B19 IgM - antall (%)			
Negativ	114 (98)	64 (98)	>0.999
Positiv	2 (1.7)	1 (1.5)	
Anti-Parvovirus B19 IgG - antall (%)			
Negativ	59 (52)	34 (55)	0.739
Positiv	54 (48)	28 (45)	
HHV-6 PCR - antall (%)			
Negativ	110 (93)	57 (88)	0.205
Positiv	8 (6.8)	8 (12)	
Enterovirus PCR - antall (%)			
Negativ	117 (100)	65 (100)	n.a.
Positiv	0 (0)	0 (0)	
Adenovirus PCR - antall (%)			
Negativ	118 (100)	65 (100)	n.a.
Positiv	0 (0)	0 (0)	



3. Nevrobiologi

A. Kognitiv funksjon

	<i>CFS-patients</i> <i>N = 120</i>	<i>CFS</i> <i>CDC subgroup</i> <i>N=88</i>	<i>Healthy</i> <i>Controls</i> <i>N = 39</i>	<i>p-value, CFS vs.</i> <i>healthy controls</i>	<i>p-value, CDC subgroup</i> <i>vs. healthy controls</i>
<i>Processing speed</i>					
CWIT Condition 1 + 2 (sec)	30.9 (6.3)	31.1 (6.5)	27.5 (5.1)	0.003	0.003
<i>Executive function</i>					
Working memory (sum score)	14.1 (3.4)	13.7 (3.2)	16.5 (3.8)	<0.001	<0.001
CWIT Cognitive Inhibition (sec)	59.7 (15.2)	60.2 (15.9)	53.5 (14.0)	0.025	0.026
CWIT Cognitive flexibility (sec)	67.2 (15.2)	66.1 (14.1)	62.4 (13.8)	0.092	0.167
<i>Learning</i>					
HVLT-R Total recall (sum score)	27.2 (4.1)	27.3 (3.8)	28.9 (3.7)	0.022	0.026
Delayed recall (sum score)	9.4 (2.1)	9.5 (2.1)	10.1 (1.7)	0.119	0.119
<i>BRIEF GEC</i>	55.1 (9.9)	55.9 (10.1)	43.8 (6.8)	<0.001	<0.001

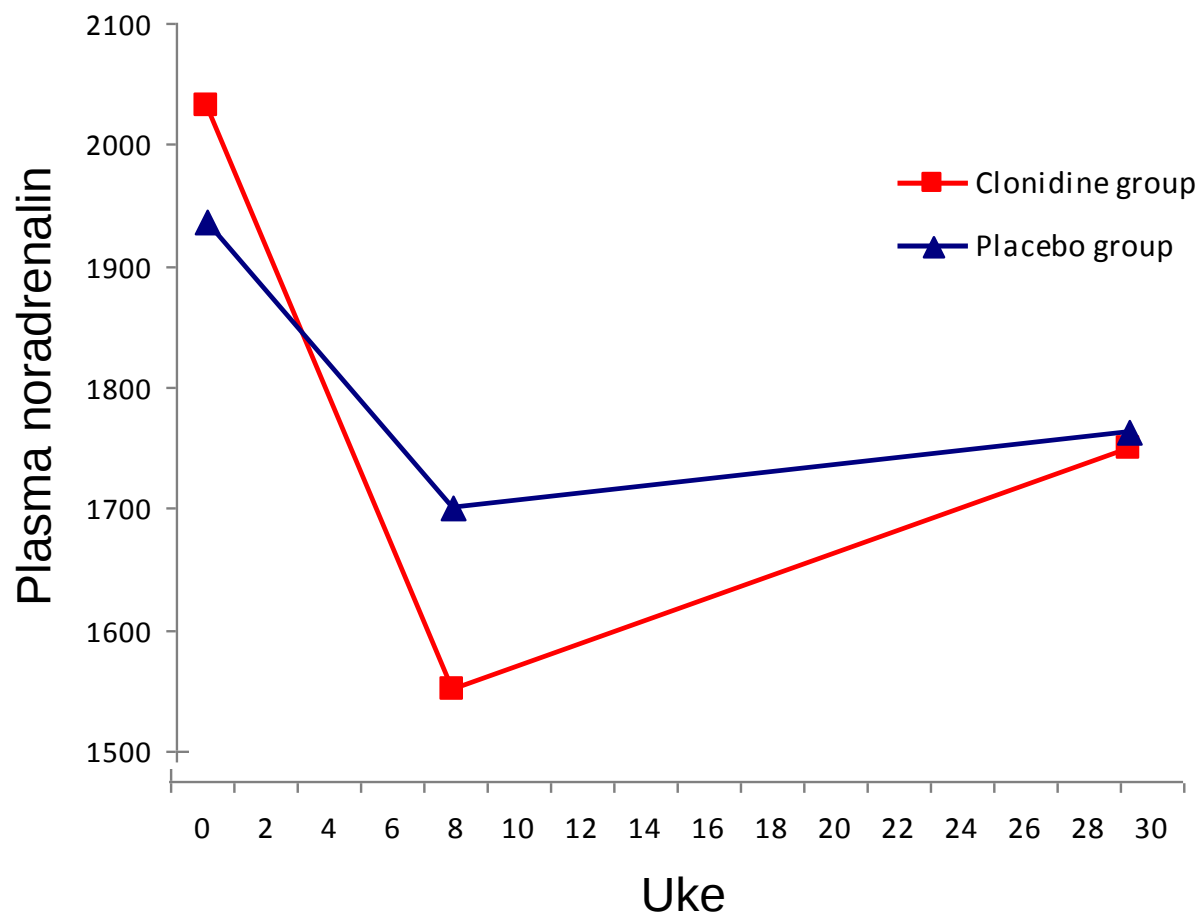


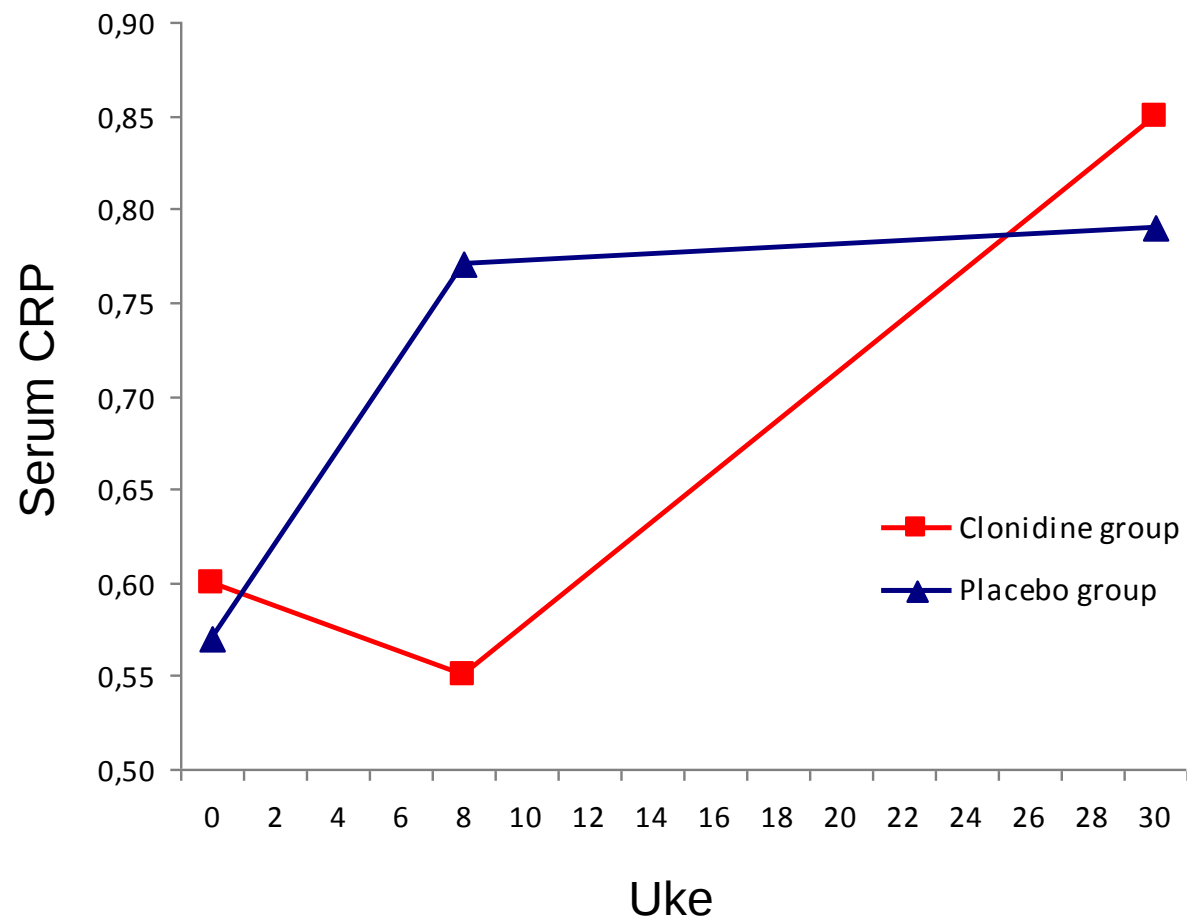
B. Forventninger og autonome responser

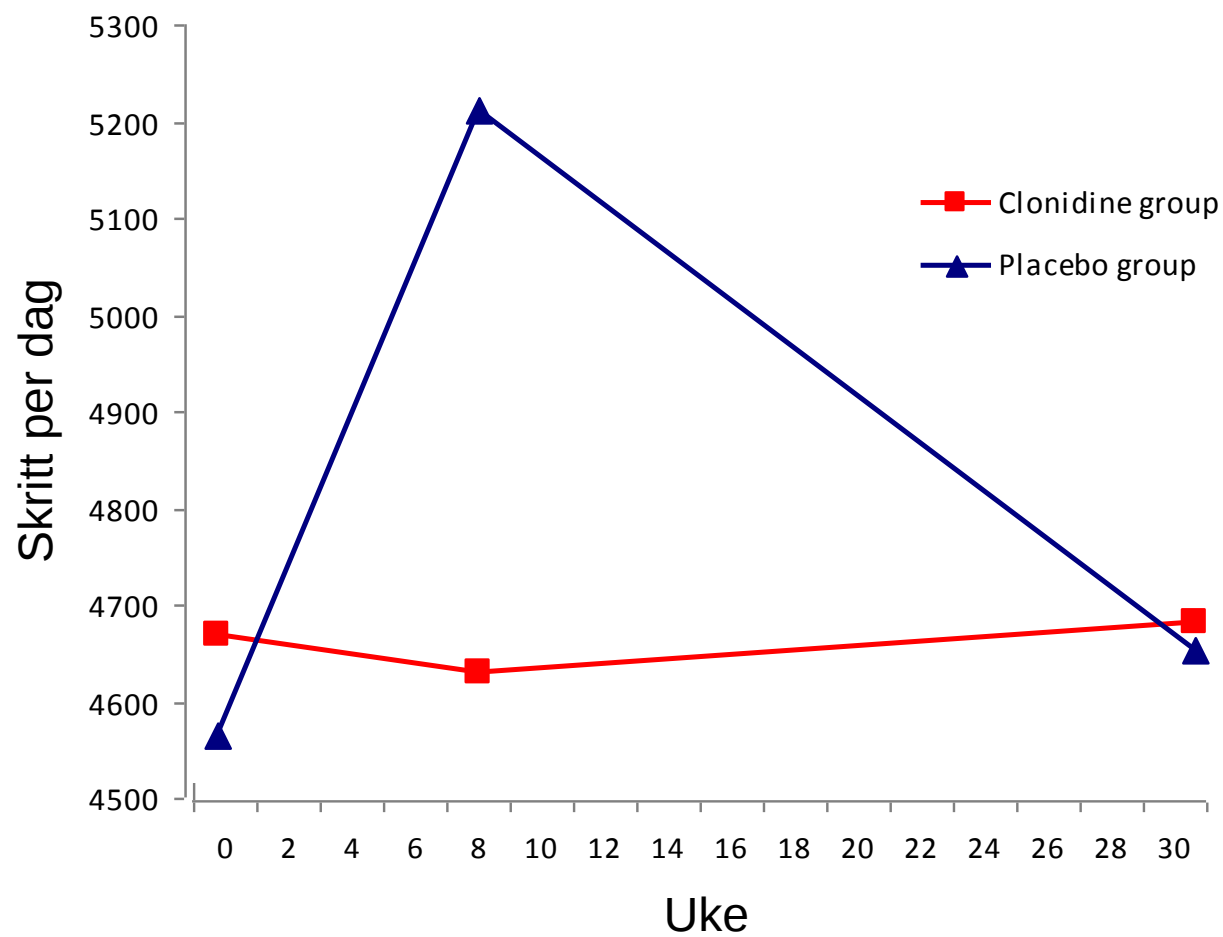
	Respons på oppreist stilling			Respons på forestilling om oppreist stilling		
	CFS	Friske	p-verdi	CFS	Friske	p-verdi
Puls (gjennomsnitt)	4.5	3.2	0.192	1.8	1.4	0.470
Systolisk blodtrykk (gjennomsnitt)	-0.18	0.17	0.701	0.37	0.24	0.819
Diastolisk blodtrykk (gjennomsnitt)	1.5	1.8	0.783	0.25	0.31	0.886
Middelblodtrykk (gjennomsnitt)	0.85	1.4	0.466	0.26	0.42	0.727
Slagindeks (gjennomsnitt)	-4.8	-4.5	0.690	-0.59	-0.07	0.162
Minuttvolumindeks (gjennomsnitt)	-0.17	-0.14	0.675	0.03	0.06	0.340
Total perifer motstandsindeks (gjennomsnitt)	0.55	0.67	0.587	-0.06	-0.14	0.397
LF _{norm} (gjennomsnitt)	8.3	6.7	0.560	0.64	-1.4	0.042
HF _{norm} (gjennomsnitt)	-8.2	-6.8	0.579	-0.64	1.4	0.042
LF _{abs} (median)	-36	-92	0.753	1.9	-34	0.026
HF _{abs} (median)	-266	-370	0.952	-0.9	-18	0.628
LF/HF (median)	0.16	0.20	0.818	0.004	-0.07	0.025
Total power (median)	-296 (1014)	-320 (2278)	0.952	-28 (131)	-64 (207)	0.107



4. Klonidin-intervensjon









Dose-respons-sammenhenger. Lineær regresjon

<i>Funksjon og symptomer</i>	<i>Klonidin-konsentrasjon uke 8</i>
Skrutt per dag	
Regresjonskoeffisient, B (95 % CI)	-3862 (-7655 to -70)
p-verdi	0.046
Chalder fatigue-skåre	
Regresjonskoeffisient, B (95 % CI)	15.2 (3.4 to 27.0)
p-verdi	0.013

Oppsummering NorCAPITAL

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'**

**Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse**





Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

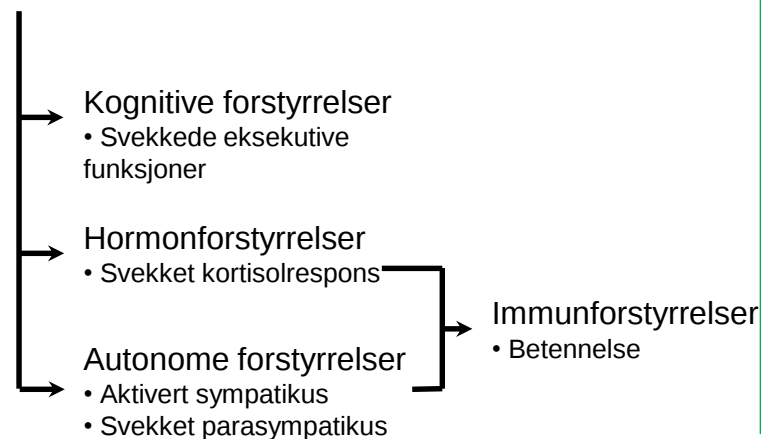
Langvarige infeksjoner

Dramatiske livshendelser

Automatiske 'feiltolkninger'

Vedvarende kroppslige stressresponser –
'sustained arousal'

Aktivering av nettverk for
smerte og utmattelse



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Oppsummering

- Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) hos ungdom er forbundet med alvorlige **symptomer** og betydelig **funksjonstap**
- **Ingen sammenheng** mellom kroppslige responser og symptomer
- **Svake holdepunkter** for at **betennelsesresponser** har en sentral rolle i sykdomsmekanismene ved CFS/ME
- **Sterke holdepunkter** for at **nevrobiologiske prosesser** har en sentral rolle i sykdomsmekanismene ved CFS/ME

