

Kronisk (uforklarlig) utmattelse

Et integrert, biopsykososialt perspektiv

Alternativt: Når en homeostatisk alarm går “i vranglås”

Vegard Bruun Bratholm Wyller

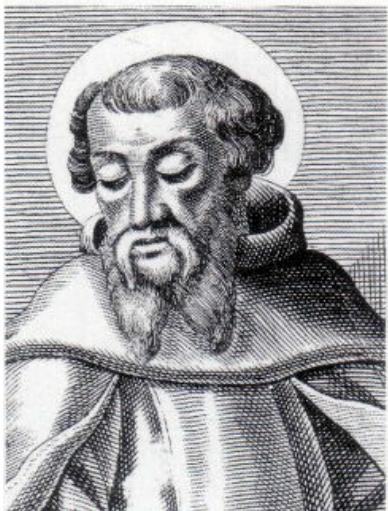
Professor, Inst. for klinisk medisin, Universitetet i Oslo
Overlege/avdelingsleder, Barne- og ungdomsklinikken, Akershus universitetssykehus

Disposisjon

1. *Teoretiske betraktninger*
2. *Empiriske funn*
3. *Oppsummering*

1. Teoretiske betrakninger

Teoretisk utgangspunkt – det misforståtte skille mellom kropp og sinn



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

St. Ireneus. Mot kjetteriet, ca. 180

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

Marshall. J Pediatr 1999; 134: 395-405

Empirisk utgangspunkt

Arvelig disposisjon

Uspesifikk relasjon
til visse infeksjoner

Uspesifikk relasjon til
psykososialt stress
(dramatiske livshendelser)

Endret autonom
sirkulasjonsregulering (økt
sympatikus, svekket parasympatikus)

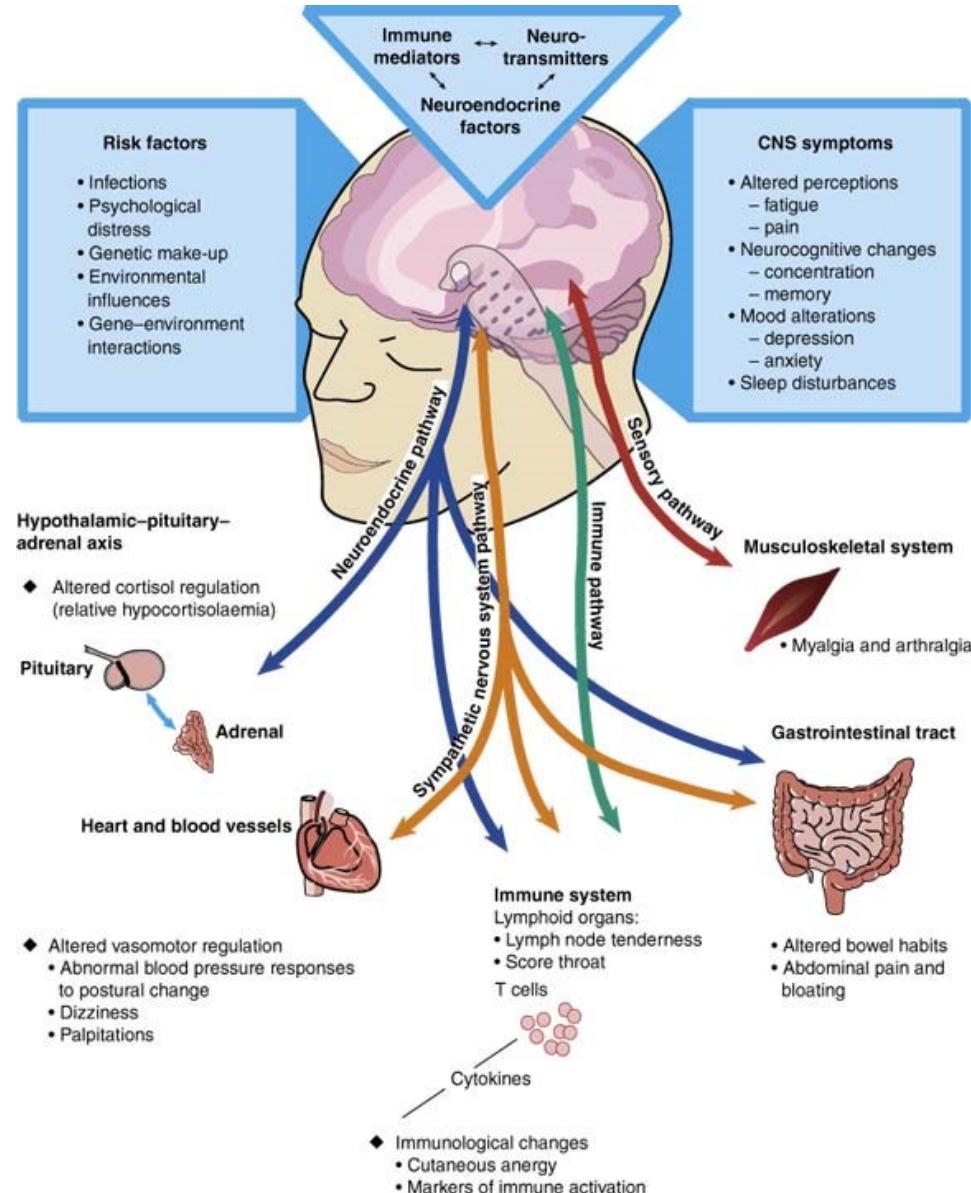
Endrede kognitive funksjoner
(svekkede eksekutive
funksjoner)

Disponerende personlighetstrekk
(samvittighetsfull, perfeksjonistisk)

Endrede endokrine funksjoner
(redusert responsivitet i
hypothalamus-hypofyse-binyre-aksen)

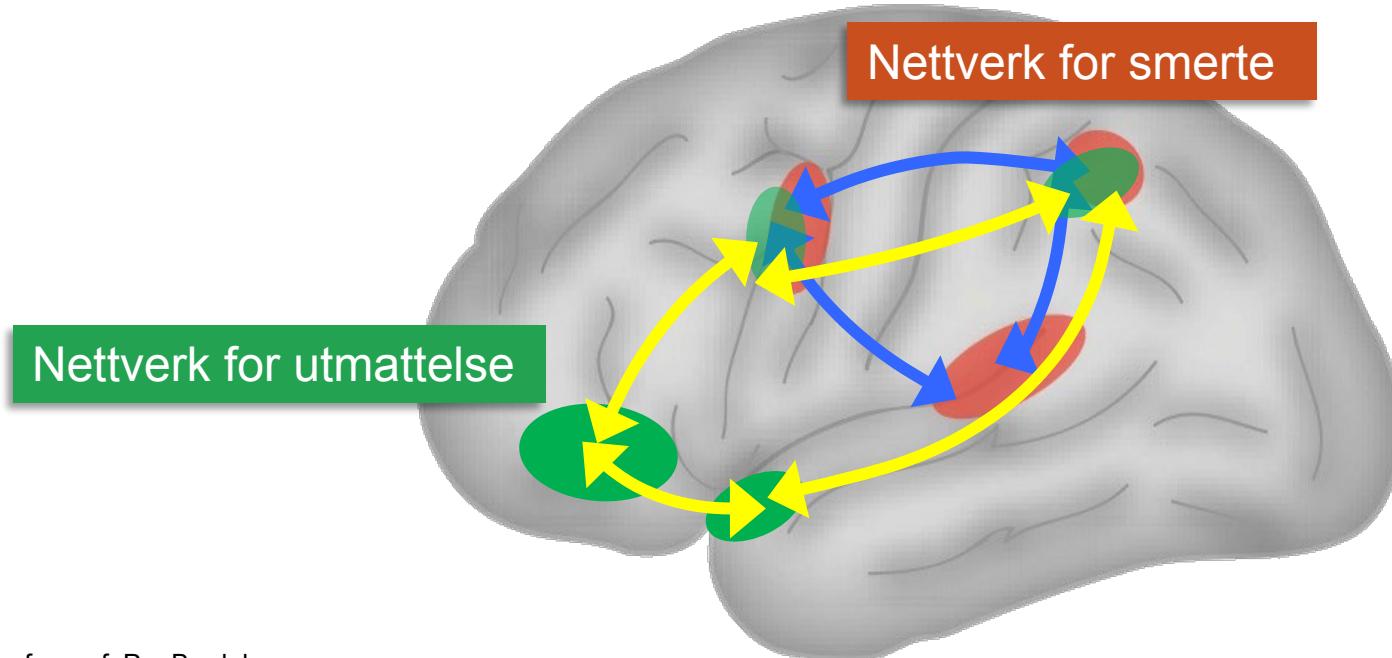
Endret immunfunksjon
(lavgradig generell betennelse)

En integrert, kompleks modell – med hjernen i sentrum

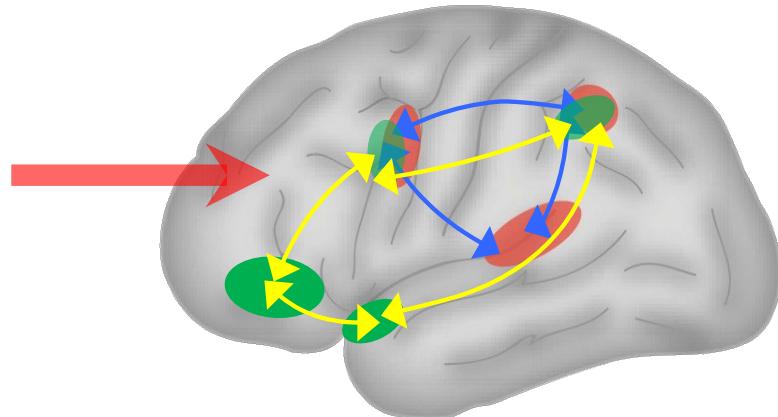


Hjernenettverk for utmattelse og smerte

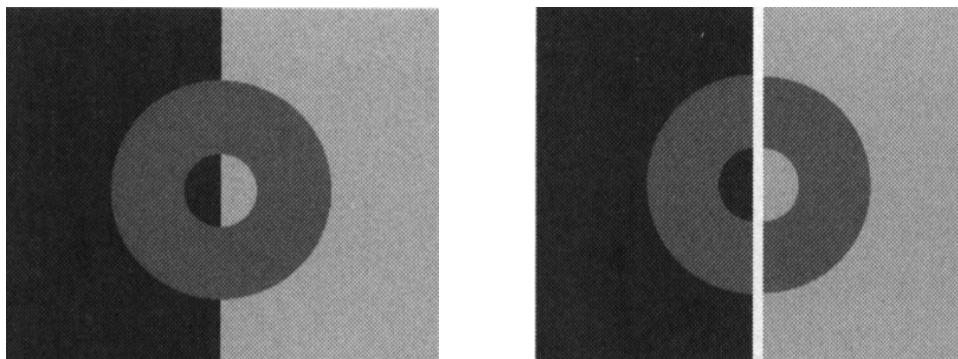
- Følelsen av utmattelse – i liket med følelsen av smerte - oppstår ved synkronisert aktivitet i **oppgavespesifikke nettverk** i hjernen
- Smerte og utmattelse er «**alarmer**» som skal aktiveres ved ulike belastninger, men som også kan gå i ‘**vranglås**’



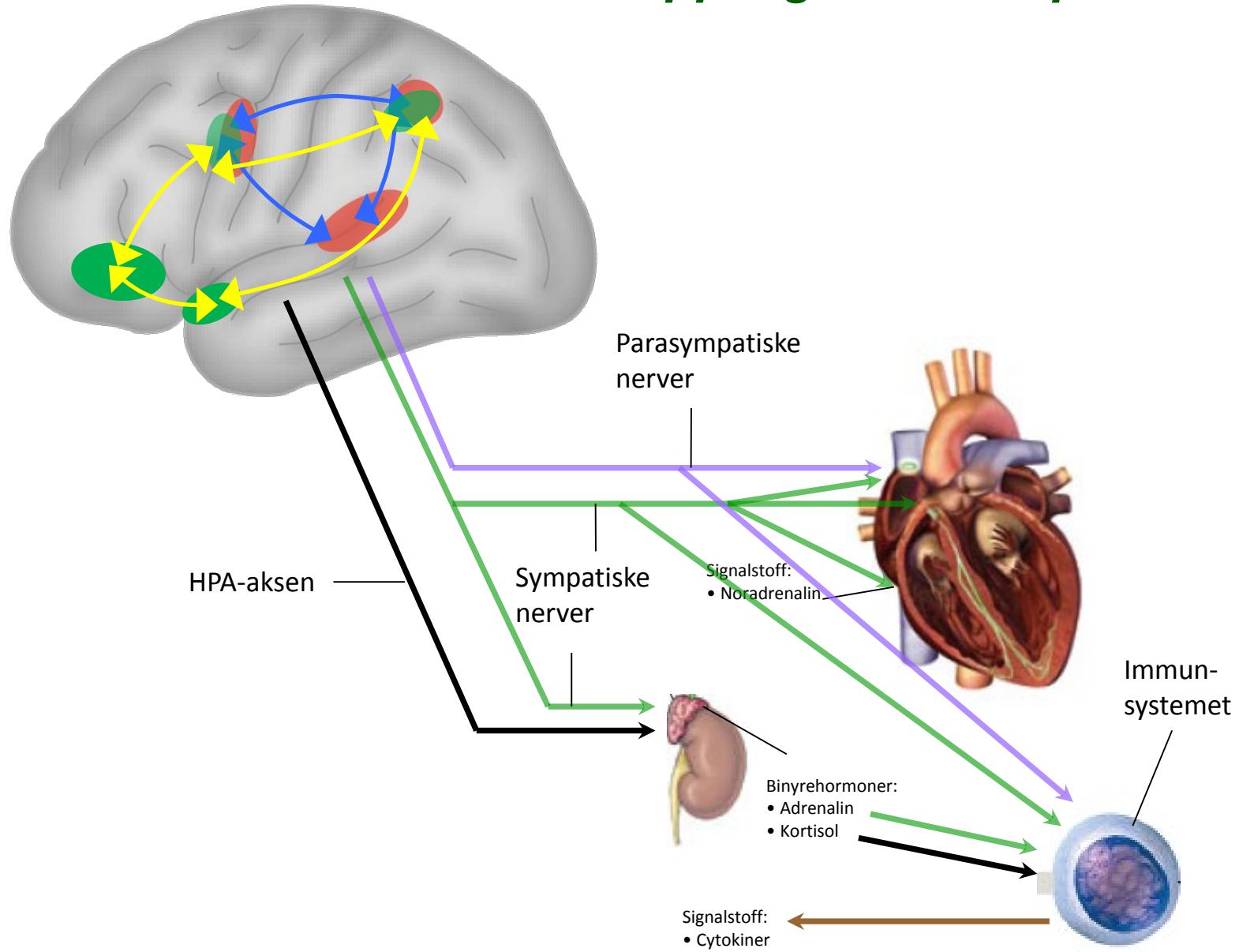
Fortolkning og forventning aktiverer «alarmene»



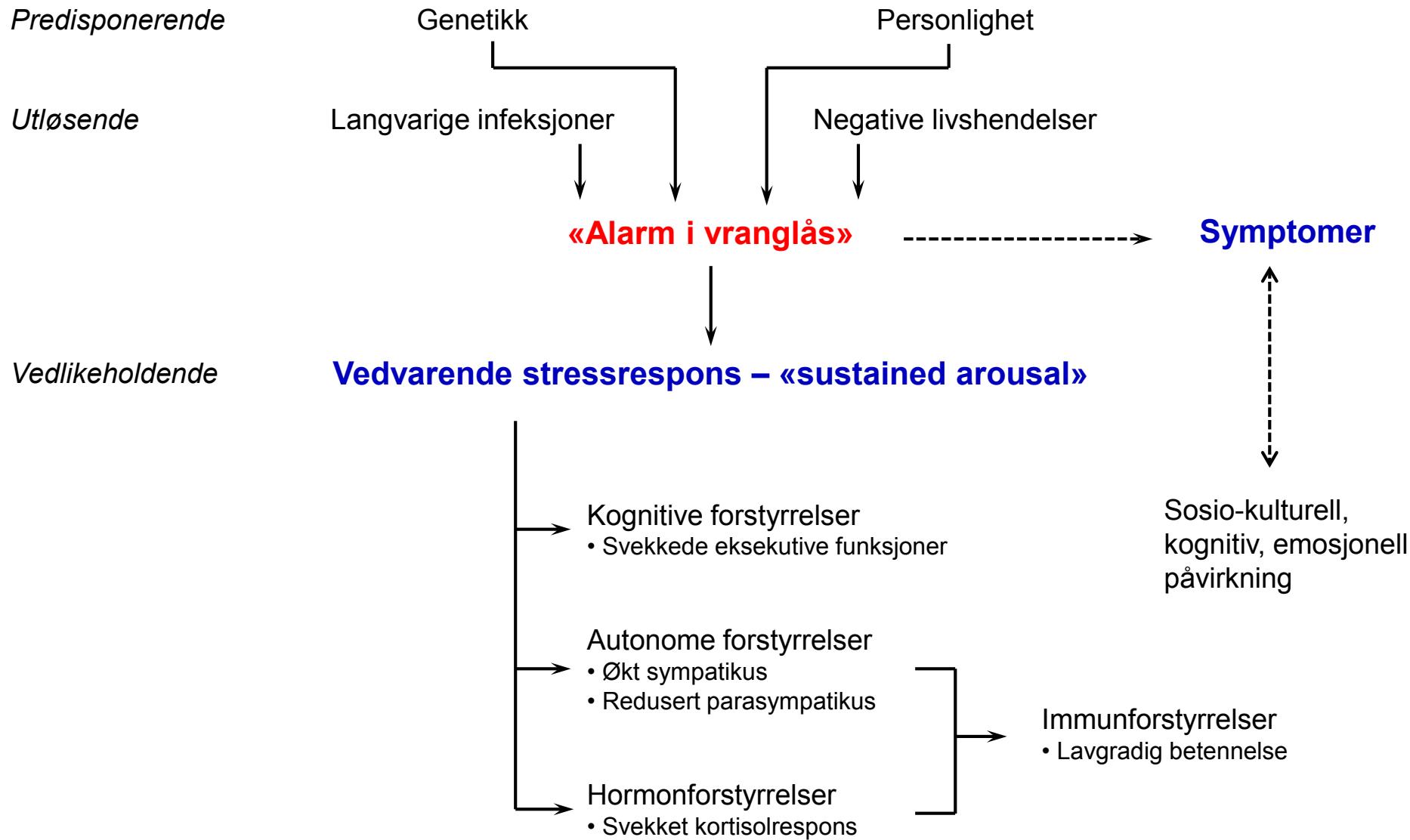
- Aktivering av nettverkene bygger på hjernens **automatiske fortolkning** av hva som skjer i kroppen og **forventning** til hva som kommer til å skje
- Hjernens fortolkninger og forventninger kan være **feilaktige**



Alarmene gir en kroppslig stressrespons



En integrert, kompleks modell for kronisk utmattelse



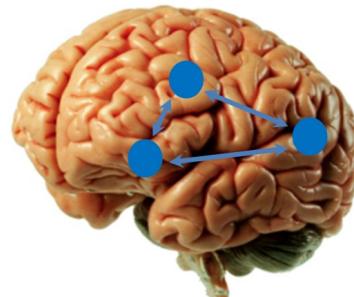
Akutt infeksjon med
Epstein Barr-virus
(EBV) «Kysesyken»

1. Direkte effekt av
infeksjon og
immunreaksjon

*Hvordan kan «alarmene»
gå i vranglås?*

Et tenkt eksempel

Utmattelse



Alarm!

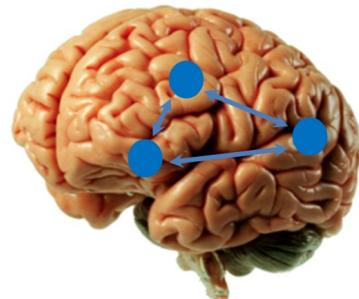


Mange kroppslike plager

Akutt infeksjon med
Epstein-Barr-virus
(EBV) «Kysesyken»

1. Direkte effekt
2. Hypersensitivitet
(genetisk og tillært)

Utmattelse



Alarm!



Kroppslike plager

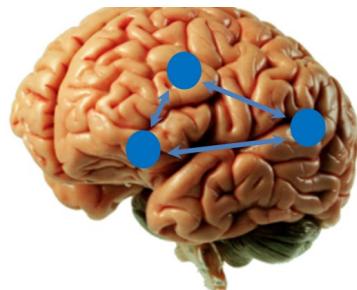
Akutt infeksjon med
Epstein-Barr-virus
(EBV) «Kysesyken»

1. Direkte effekt
2. Hypersensitivitet
3. Engstelse/kognitiv reaktivitet/negative forventninger

Skolearbeid
Trening
Annet

4. Personlighet
(ambisjoner,
perfeksjonisme)

Utmattelse



Alarm!



Kroppslige plager

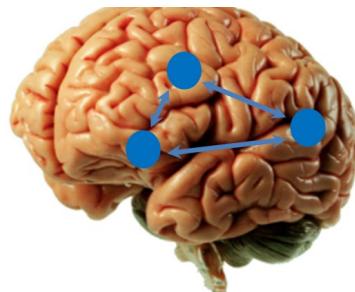
Akutt infeksjon med
Epstein-Barr-virus
(EBV) «Kysesyken»

1. Direkte effekt
2. Hypersensitivitet
3. Engstelse/kognitiv reaktivitet/negative forventninger

Skolearbeid
Trening
Annet

4. Personlighet
5. Automatiske assosiasjoner (klassisk betinging)

Utmattelse



Alarm!

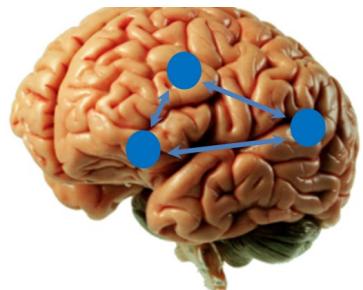


Kroppslige plager

Skolearbeid
Trening
Annet

4. Personlighet
5. Automatiske
assosiasjoner (klassisk
betinging)

Utmattelse



Alarm!



Kroppslige plager

Thomas (31 år) – om fortolkning og forventning

CFS/ME i etterkant av kyssesyken

Halvannet år helt sengeliggende i mørkt rom på sykehjem.

Frisk etter «Lightning process» – og fremdeles helt frisk mange år senere

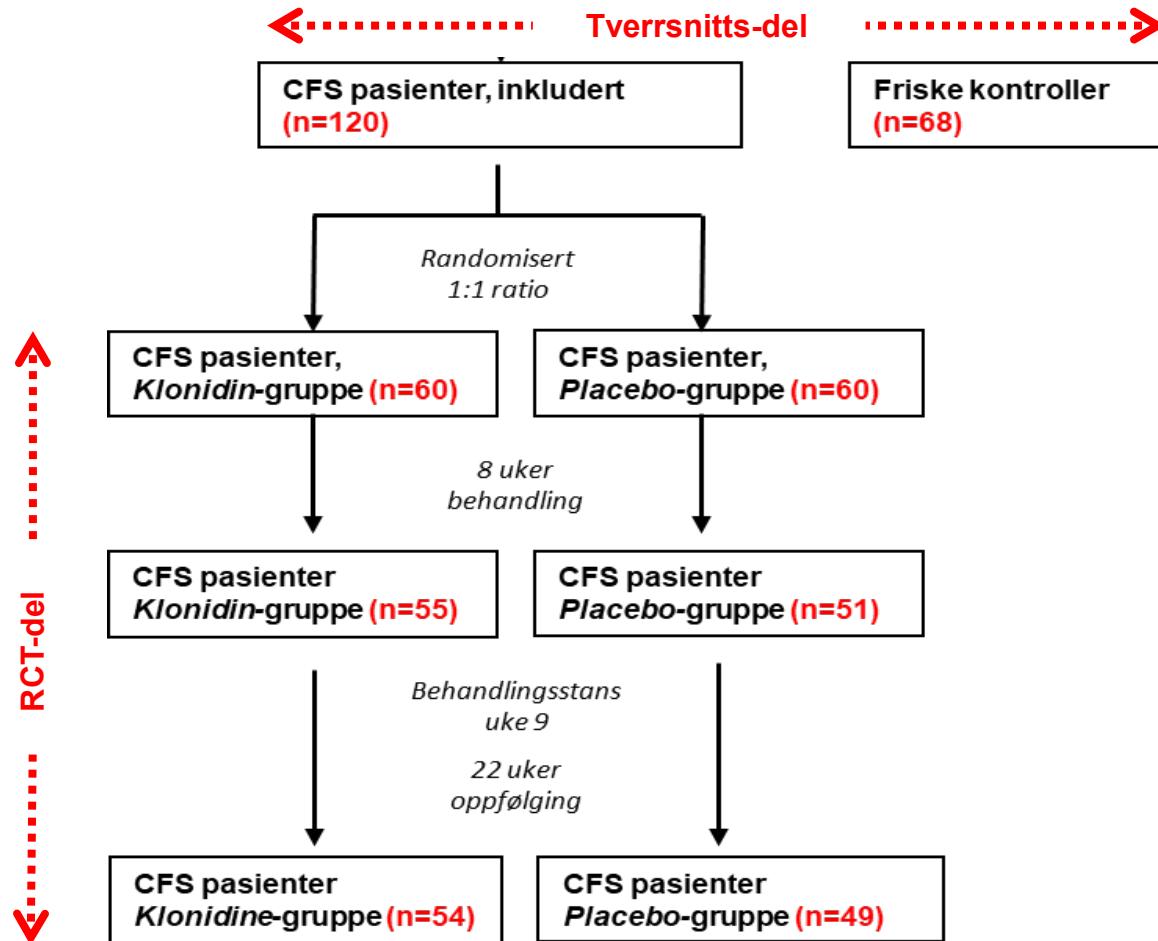
«Jeg går inn og ut av sykehuset i to måneder [pga. kyssesyke]. Jeg begynner å se på meg selv som skrøpelig, og jeg blir kjempeoppmerksom på egne kropp...»

«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.»

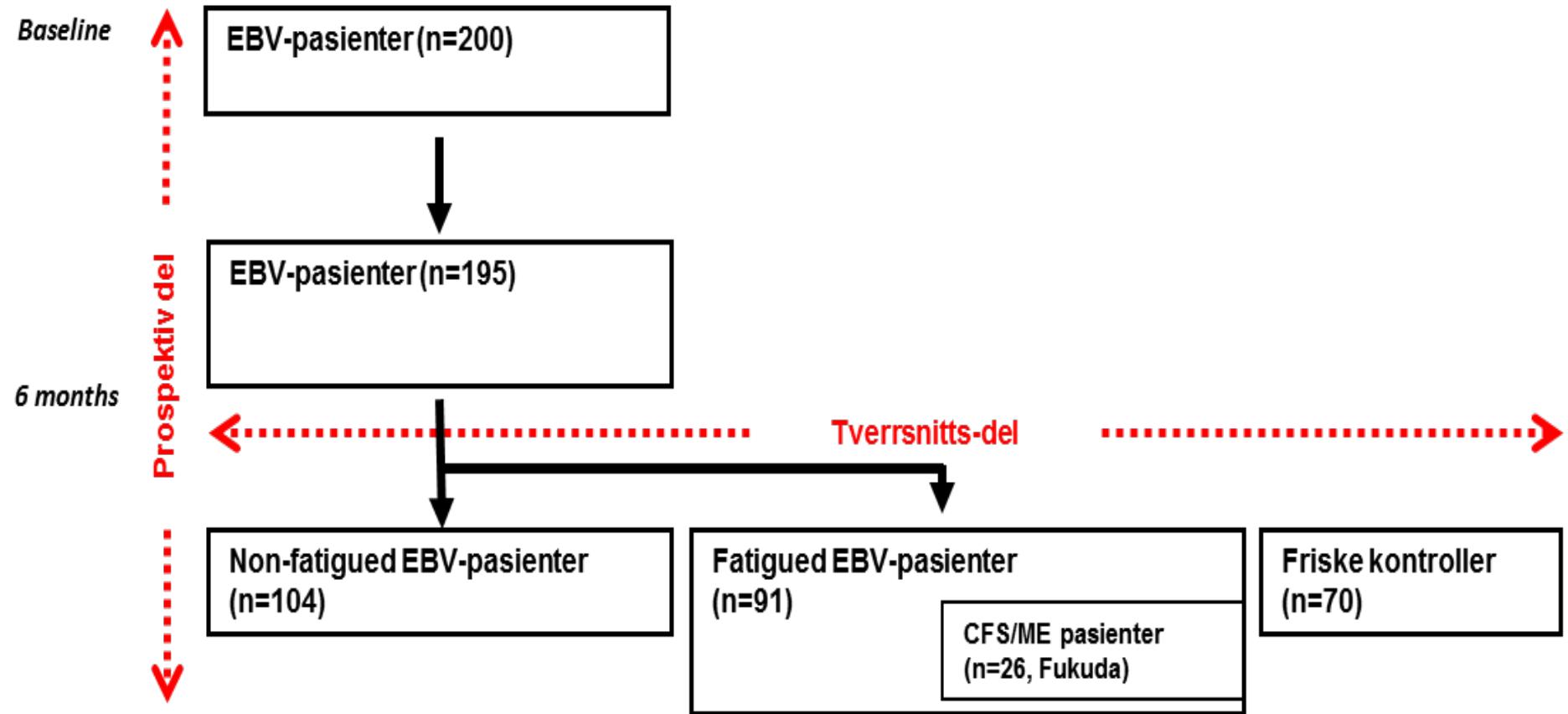
«[Mental trening] får meg til å stille spørsmålstege ved mine forestillinger om årsak og virkning. Det får meg til å gjøre ting, som jeg tidligere trodde stred mot grensene mine, uten å tro eller være redd for at jeg skulle få en reaksjon. Og da fikk jeg det heller ikke.»

2. Empiriske funn

NorCAPITAL: Norwegian Study of Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents



CEBA - Chronic fatigue following acute Epstein-Barr virus infection in adolescents



A: Symptomer

	<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

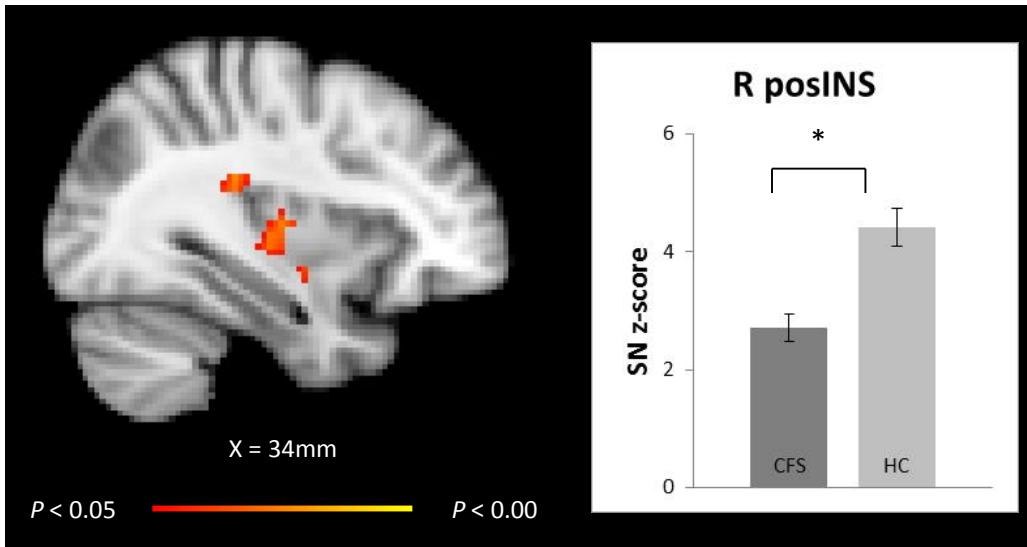
	<i>EBV (CF+)</i> (n=91)	<i>EBV (CF-)</i> (n=104)	<i>Healthy controls</i> (n=70)
Clinical symptoms			
Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), total score - median (IQR) Confidence interval (CI)	19.0 (5.0) 18.0 to 20.0	11.0 (2.0) 11.0 to 12.0	11.0 (5.0) 11.0 to 12.0
Infectious Symptoms, total score - median (IQR) Confidence interval (CI)	2.0 (0.8) 1.8 to 2.2	1.3 (0.5) 1.3 to 1.5	1.3 (0.5) 1.2 to 1.5
Postexertional Malaise, score - mean (SD) Confidence interval (CI)	2.9 (1.1) 2.6 to 3.1	1.6 (0.6) 1.5 to 1.8	1.7 (0.7) 1.6 to 1.9
Orthostatic symptoms, total score - mean (SD) Confidence interval (CI)	2.6 (2.0) 2.2 to 3.1	1.0 (1.3) 0.7 to 1.2	1.3 (1.4) 1.0 to 1.7
Palpitations, score - mean (SD) Confidence interval (CI)	1.7 (0.9) 1.5 to 1.9	1.2 (0.4) 1.1 to 1.2	1.3 (0.5) 1.1 to 1.4
Feeling alternating hot and cold, score - mean (SD) Confidence interval (CI)	2.3 (1.3) 2.0 to 2.6	1.4 (0.7) 1.3 to 1.6	1.5 (0.8) 1.4 to 1.7

A: Oppsummering – symptomer

Pasienter med kronisk utmattelse har betydelig økt forekomst av alle kroppslige plager.

Plagene inkluderer symptomer på infeksjon, betennelsesaktivering og symptomer på nevroendokrine/autonome forstyrrelser

B: Funksjonelle avbildninger av hjernen (fMRI resting state)



Wortinger L, et al. PLoS One 2016; 11: e0159351

B: Oppsummering – funksjonelle avbildninger av hjernen

Pasienter med kronisk utmattelse har **funksjonelle endringer i dype hjerneområder**; disse områdene har (blant annet) betydning for smerte, utmattelse og overordnet homeostatisk kontroll.

C: Infeksjonsmarkører

Infection markers

Epstein-Barr Virus (EBV) load, copies in blood - no. (%)

- Negative (<160)
- Low (1600 to 2000)
- Moderate/high (>2000)

<i>EBV (CF+)</i> (n=91)	<i>EBV (CF-)</i> (n=104)	<i>Healthy controls</i> (n=70)
----------------------------	-----------------------------	-----------------------------------

44 (51.2)	38.0 (37.3)	60 (85.7)
-----------	-------------	-----------

26 (30.2)	35.0 (34.3)	8 (11.4)
-----------	-------------	----------

16 (18.6)	29.0 (28.4)	2 (2.9)
-----------	-------------	---------

EBV virus load, cycle threshold (CT) cycle in PCR - no. (%)

- Negative
- Low (CT values >32)
- Moderate (CT values 28 to 32)
- High (CT values <28)

13 (15.3)	15.0 (15.0)	50 (74.6)
-----------	-------------	-----------

19 (22.4)	16.0 (16.0)	5 (7.5)
-----------	-------------	---------

52 (61.2)	68.0 (68.0)	11 (16.4)
-----------	-------------	-----------

1 (1.2)	1.0 (1.0)	1 (1.5)
---------	-----------	---------

EBV Viral Capsid Antigen (VCA) IgM, titer - median (IQR)
Confidence interval (CI)

23.0 (51.0)	0.0 (40.0)	0 (0)
0.0 to 33.0	0.0 to 22.0	0.0 to 0.0

EBV-VCA-IgG, titer - median (IQR)
Confidence interval (CI)

175.5 (185.0)	161.0 (150.0)	51.0 (195.0)
143.0 to 204.0	143.0 to 188.0	0.0 to 115.0

EBV Nuclear Antigen (EBNA) IgG, titer - median (IQR)
Confidence interval (CI)

93.0 (271.0)	103.0 (182.0)	57 (349)
66.0 to 166.0	69.0 to 141.0	0.0 to 158.0

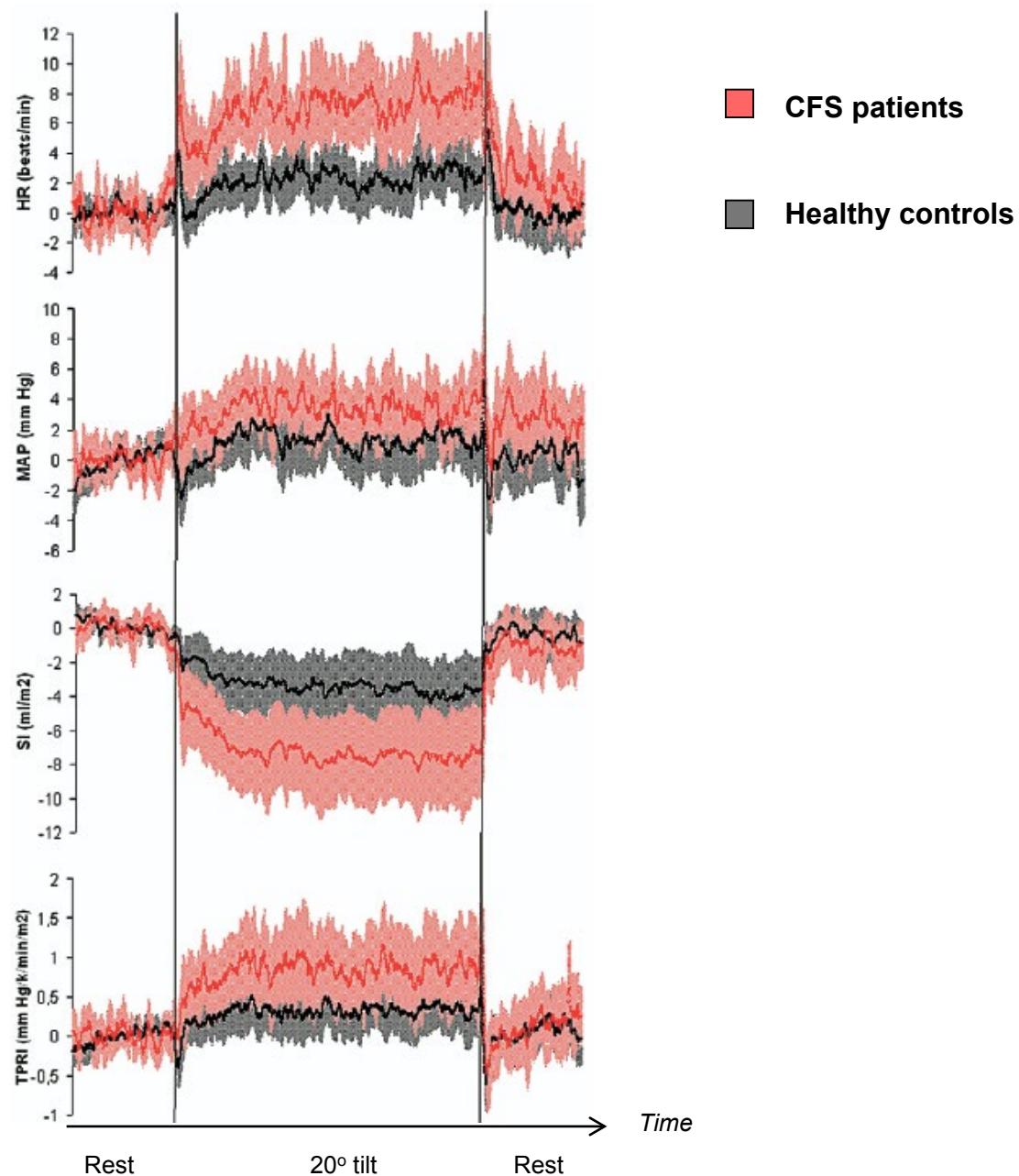
C: Oppsummering – infeksjonsmarkører

Kronisk utmattede pasienter har **ingen avvik i infeksjonsmarkører** sammenliknet med pasienter som er blitt friske (og som har gjennomgått samme infeksjon)

D: Nevroendokrine og autonome markører

	<i>EBV (CF+)</i> (n=91)	<i>EBV (CF-)</i> (n=104)	<i>Healthy controls</i> (n=70)
Neuroendocrine markers			
Serum TSH, mIE/L - mean (SD)	2.2 (0.9)	2.2 (1.1)	2.2 (1.1)
Confidence interval (CI)	2.0 to 2.4	2.0 to 2.4	2.0 to 2.5
Serum free T4, pmol/L - mean (SD)	12.3 (2.2)	11.8 (2.0)	13.4 (2.5)
Confidence interval (CI)	11.9 to 12.8	11.4 to 12.2	12.7 to 14.0
Plasma ACTH, pmol/L - mean (SD)	4.9 (2.3)	5.5 (3.0)	5.5 (2.6)
Confidence interval (CI)	4.4 to 5.4	4.9 to 6.1	4.8 to 6.1
Serum Cortisol, mmol/L- mean (SD)	411 (158)	373 (177)	357 (125)
Confidence interval (CI)	378 to 444	339 to 407	328 to 387
Urin Cortisol:Creatinine ratio, nmol/mmol - median (IQR)	3.0 (2.6)	3.2 (3.1)	3.3 (4.6)
Confidence interval (CI)	2.6 to 3.5	2.8 to 3.8	2.5 to 4.2
Plasma Norepinephrine, pmol/L - mean (SD)	1420 (692)	1113 (659)	1252 (567)
Confidence interval (CI)	1279 to 1566	985 to 1241	1117 to 1387
Urine Norepinephrine:Creatinine ratio, pmol/mmol - mean (SD)	12.1 (5.7)	11.3 (4.4)	11.5 (4.4)
Confidence interval (CI)	10.8 to 13.3	10.5 to 12.2	10.5 to 12.6
Plasma Epinephrine, nmol/L - median (IQR)	363 (228)	237 (204)	282 (149)
Confidence interval (CI)	315 to 401	204 to 279	258 to 297
Urine Epinephrine:Creatinine ratio, nmol/mmol - mean (SD)	1.9 (1.1)	1.9 (2.0)	1.9 (1.3)
Confidence interval (CI)	1.6 to 2.1	1.6 to 2.3	1.6 to 2.1

Vippetest



Respons på forestilling om oppreist stilling

	Respons på <i>forestilling</i> om oppreist stilling		
	CFS	Friske	p-verdi
Puls (gjennomsnitt)	1.8	1.4	0.470
Systolisk blodtrykk (gjennomsnitt)	0.37	0.24	0.819
Diastolisk blodtrykk (gjennomsnitt)	0.25	0.31	0.886
Middelblodtrykk (gjennomsnitt)	0.26	0.42	0.727
Slagindeks (gjennomsnitt)	-0.59	-0.07	0.162
Minuttvolumindeks (gjennomsnitt)	0.03	0.06	0.340
Total perifer motstandsindeks (gjennomsnitt)	-0.06	-0.14	0.397
LF _{norm} (gjennomsnitt)	0.64	-1.4	0.042
HF _{norm} (gjennomsnitt)	-0.64	1.4	0.042
LF _{abs} (median)	1.9	-34	0.026
HF _{abs} (median)	-0.9	-18	0.628
LF/HF (median)	0.004	-0.07	0.025
Total power (median)	-28 (131)	-64 (207)	0.107

D: Oppsummering – nevroendokrine og autonome markører

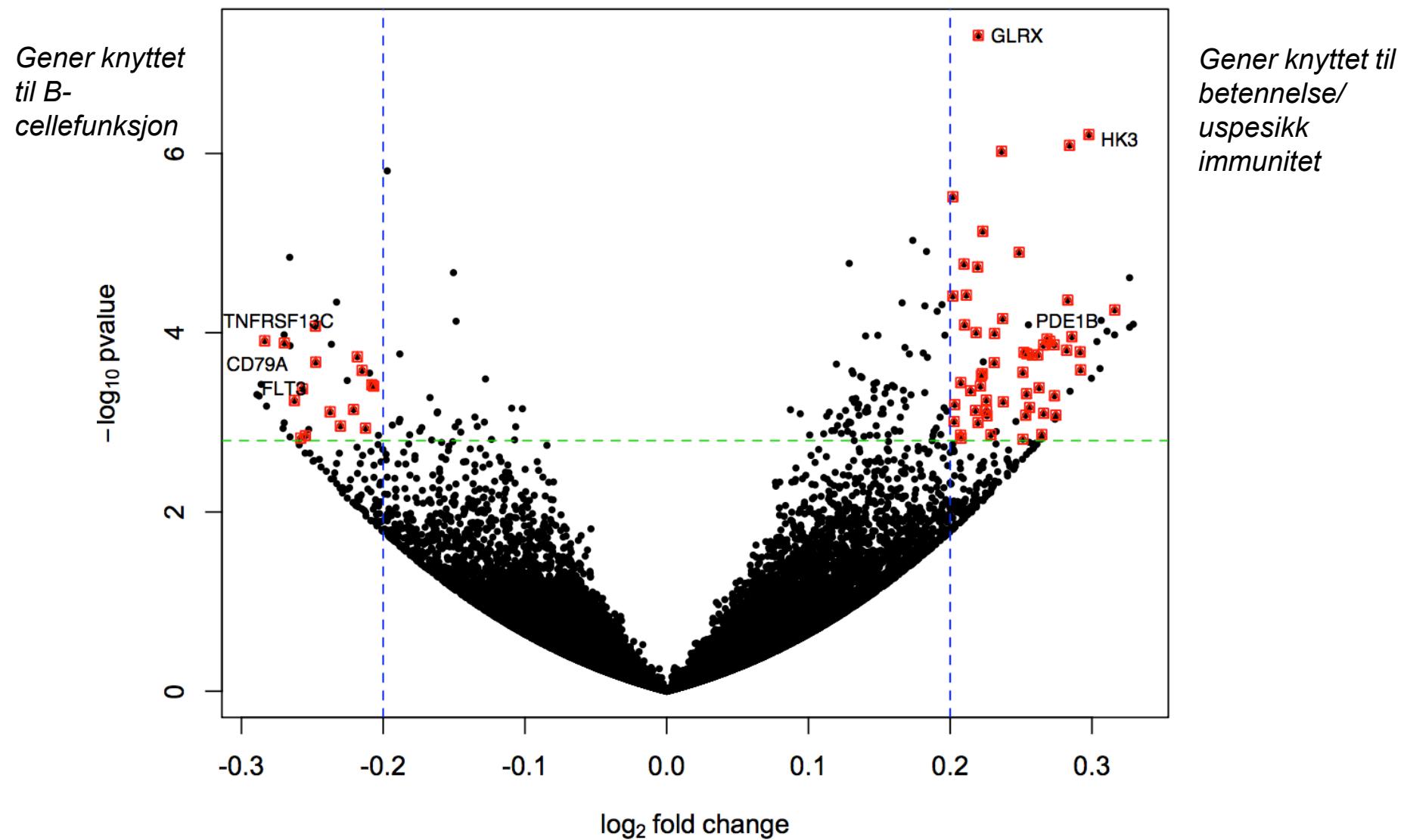
Pasienter som er utmattet etter EBV-infeksjon har en tendens til **lett sympatisk over parasympatisk dominans**.

E: Immunologiske markører

	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske kontroller</i>	<i>p-verdi</i>
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>EBV (CF+)</i> (n=91)	<i>EBV (CF-)</i> (n=104)	<i>Healthy controls</i> (n=70)
Immune markers			
Serum high sensitive CRP, mg/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	0.48 (1.25) 0.39 to 0.76	0.43 (0.62) 0.32 to 0.53	0.56 (0.41) 0.48 to 0.63
Serum total IgG, g/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	9.8 (2.2) 9.3 to 10.1	10.0 (1.9) 9.5 to 10.4	9.3 (1.7) 8.8 to 9.7
Serum total IgM, g/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	1.0 (0.6) 0.9 to 1.1	0.9 (0.6) 0.8 to 1.0	0.9 (0.7) 0.8 to 1.1
Serum total IgA, g/L - mean (SD) Confidence interval (CI)	1.4 (0.6) 1.2 to 1.5	1.5 (0.6) 1.4 to 1.6	1.4 (0.6) 1.3 to 1.6
Blood Leukocyte total count, 10 ⁹ cells/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	5.7 (2.3) 5.3 to 6.2	5.3 (1.8) 5.1 to 5.6	5.3 (2.1) 5.1 to 6.1
Blood Lymphocyte count, 10 ⁹ cells/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	2.0 (0.8) 1.9 to 2.1	1.8 (0.6) 1.8 to 1.9	1.9 (0.6) 1.7 to 2.0
Blood Monocyte count, 10 ⁹ cells/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	0.5 (0.2) 0.5 to 0.5	0.5 (0.2) 0.5 to 0.5	0.5 (0.2) 0.4 to 0.5
Blood Neutrophil count, 10 ⁹ cells/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	2.9 (1.7) 2.8 to 3.2	2.7 (1.2) 2.5 to 3.0	2.9 (1.9) 2.6 to 3.5
Blood Eosinophil count, 10 ⁹ cells/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	0.1 (0.1) 0.1 to 0.1	0.1 (0.1) 0.1 to 0.1	0.1 (0.1) 0.1 to 0.2
Blood T cell (CD3 ⁺) total count, 10 ⁶ cells/L - median (IQR) Confidence interval (CI)	1573.0 (643.0) 1402.0 to 1676.0	1481.0 (537.0) 1348.0 to 1533.0	1331.0 (503.0) 1237.0 to 1453.0
Blood T cell (CD3 ⁺) fraction (of lymphocyte count), % - median (IQR) Confidence interval (CI)	79.9 (6.8) 77.8 to 81.4	77.5 (8.0) 76.0 to 78.9	75.7 (8.2) 73.1 to 76.9

Differensielt genuttrykk i fullblod (hel-transkriptom RNA-sekvensing)



E: Oppsummering – immunologiske markører

Kronisk utmattede pasienter har en tendens til lett betennelsesaktivering (lett økt CRP) – for øvrig er det påfallende få forskjeller i immunologiske markører.

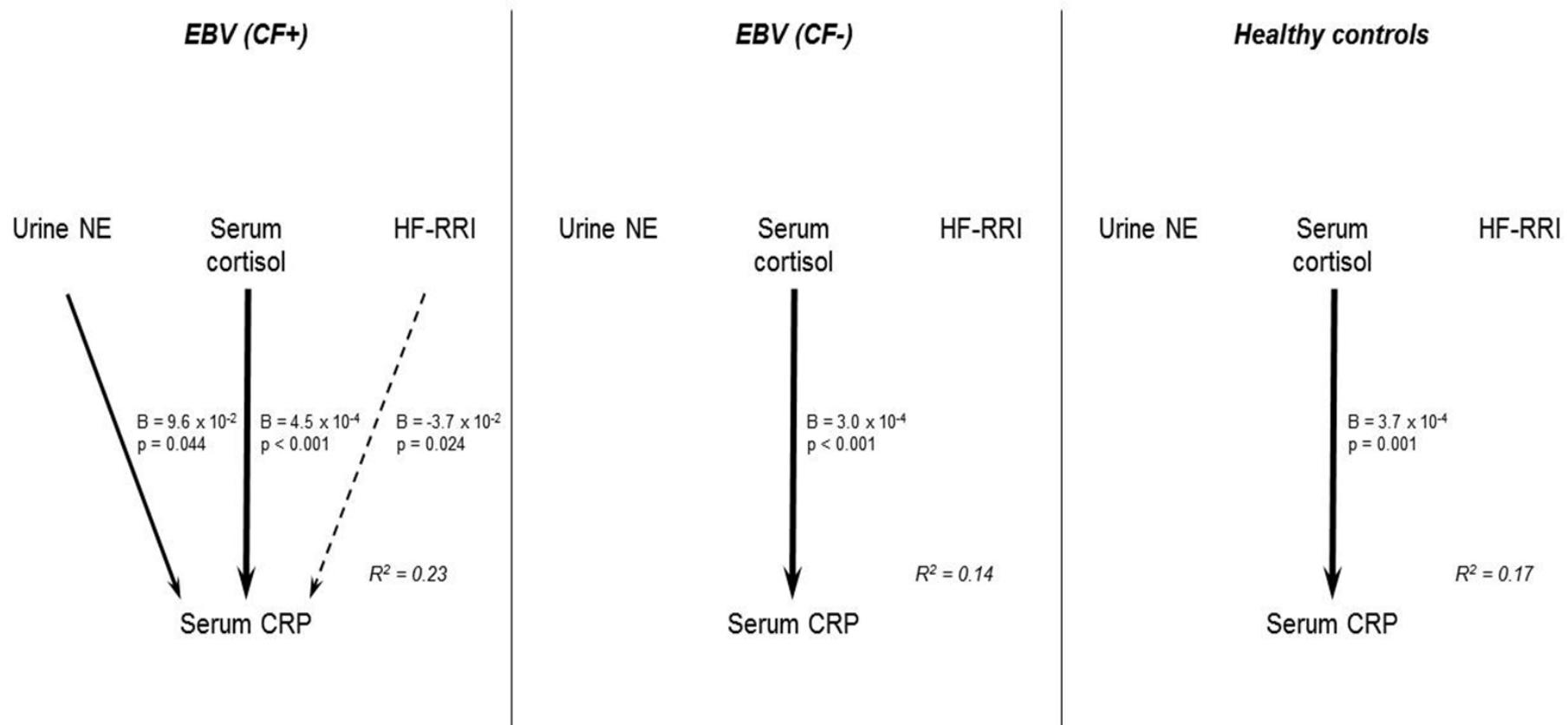
Pasienter som tilfredsstiller diagnostiske kriterier for CFS/ME (Fukuda og Canada) skiller seg ikke fra pasienter som «bare» er utmattet etter EBV-infeksjon.

F: Assosiasjoner (symptomer og biomarkører)

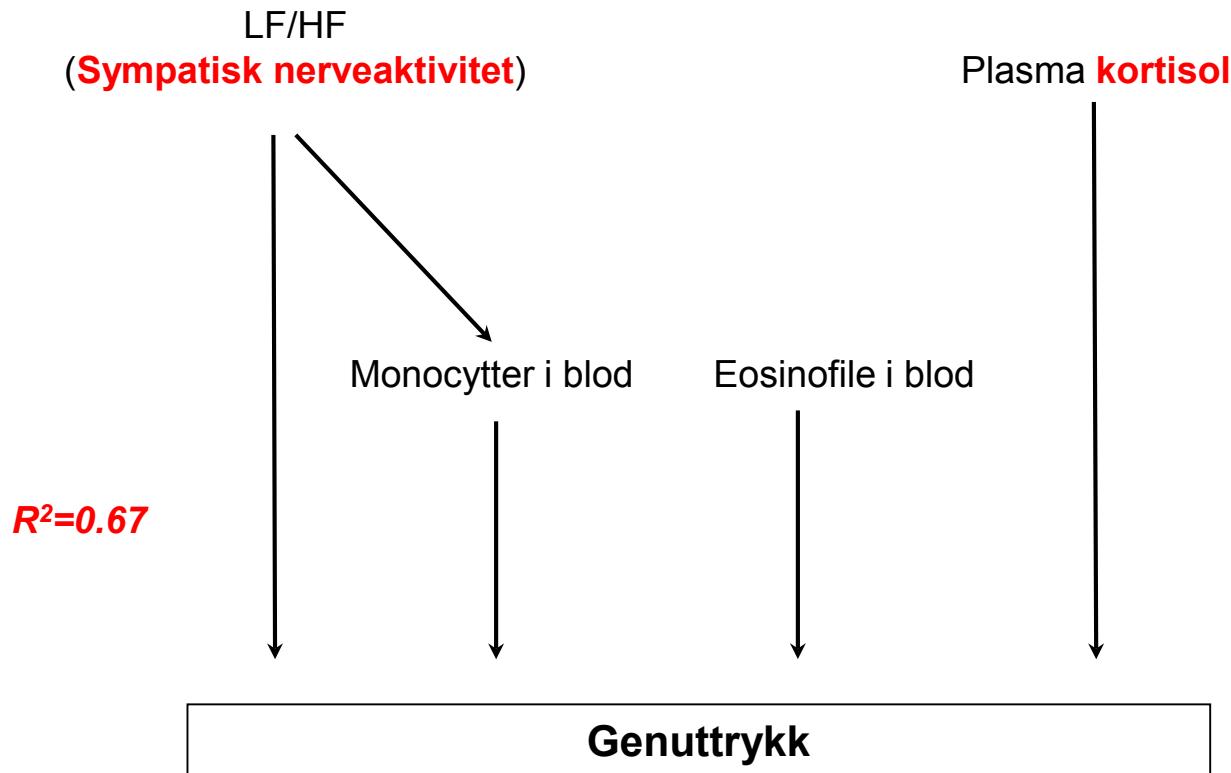
Ikke-parametrisk korrelasjon i EBV (CF+) gruppen

	<i>Fatigue</i>	<i>Infectious symptoms</i>	<i>PEM</i>	<i>Orthostatism</i>	<i>Palpitations</i>	<i>Feeling hot/cold</i>
Serum high sensitive CRP						
Kendall's τ	0.03	0.07	0.03	0.03	0.03	0.11
p-value	0.648	0.399	0.702	0.726	0.766	0.204
Plasma Norepinephrine						
Kendall's τ	0.07	-0.11	0.00	-0.09	0.00	0.03
p-value	0.339	0.185	0.988	0.311	0.986	0.739
Plasma Epinephrine						
Kendall's τ	0.12	0.07	0.05	-0.05	0.03	0.05
p-value	0.117	0.375	0.537	0.579	0.722	0.594
LF-RRI:HF-RRI ratio, supine						
Kendall's τ	0.08	0.02	0.06	0.06	0.14	0.02
p-value	0.290	0.815	0.529	0.472	0.139	0.785
LF-RRI:HF-RRI ratio, response to controlled breathing						
Kendall's τ	-0.21	-0.14	-0.09	-0.12	-0.31	-0.12
p-value	0.005	0.096	0.296	0.155	0.001	0.176

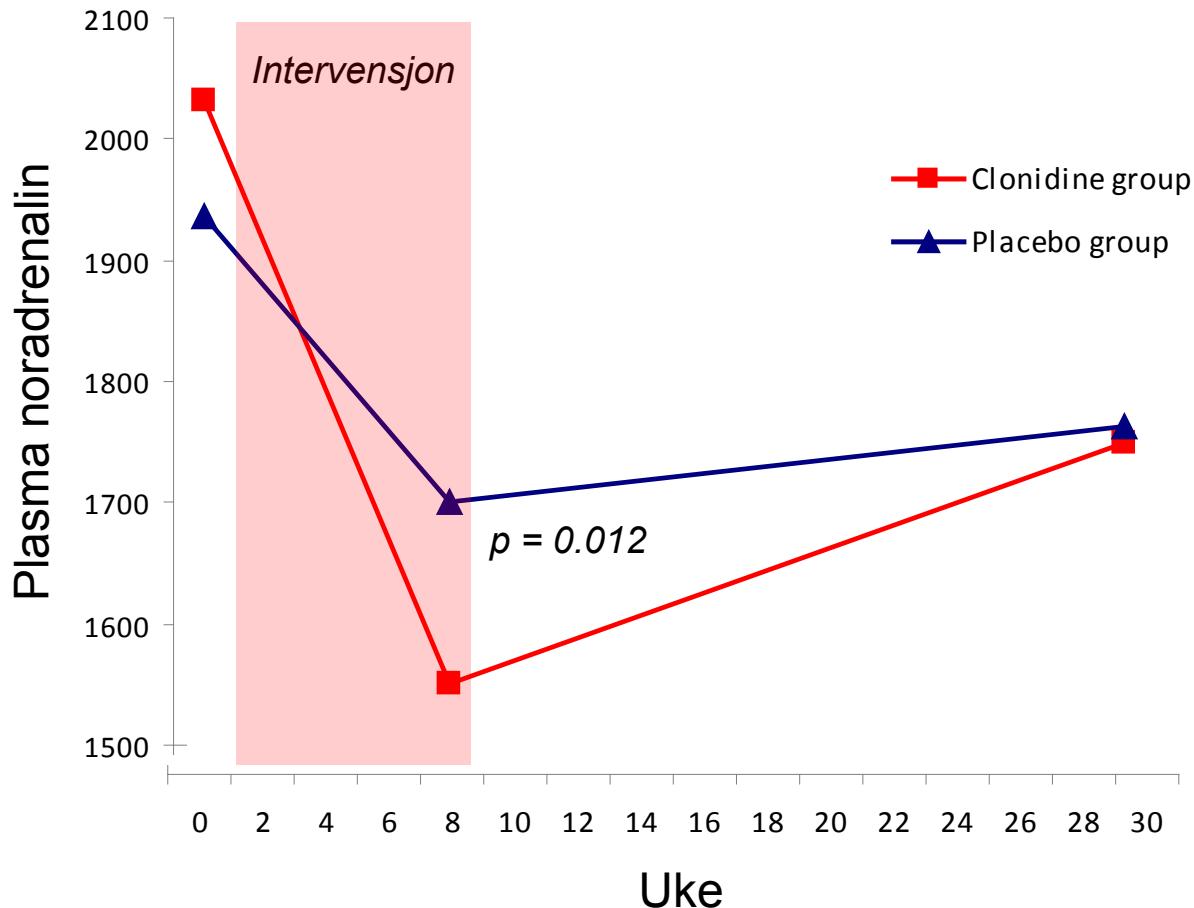
Assosiasjoner mellom betennelsesmarkører og autonome/nevroendokrine markører

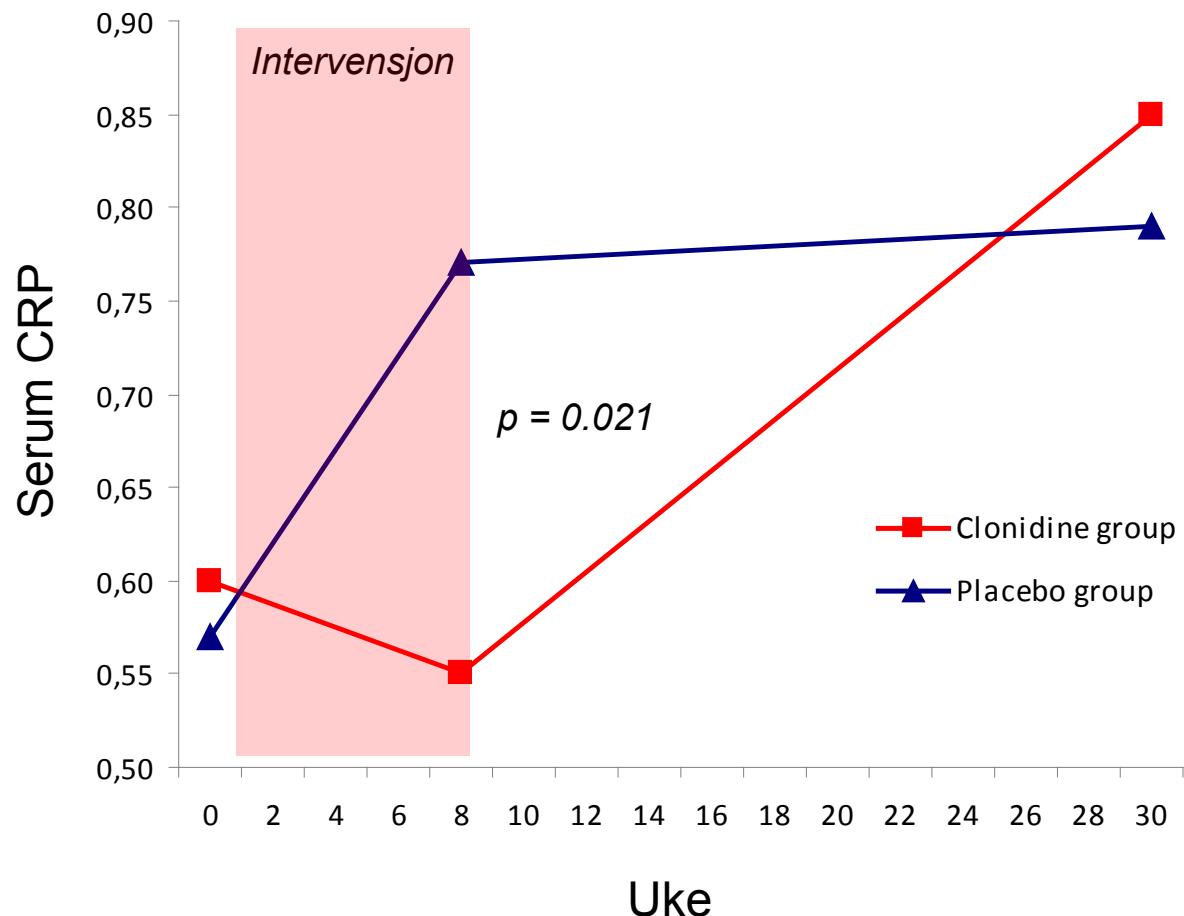


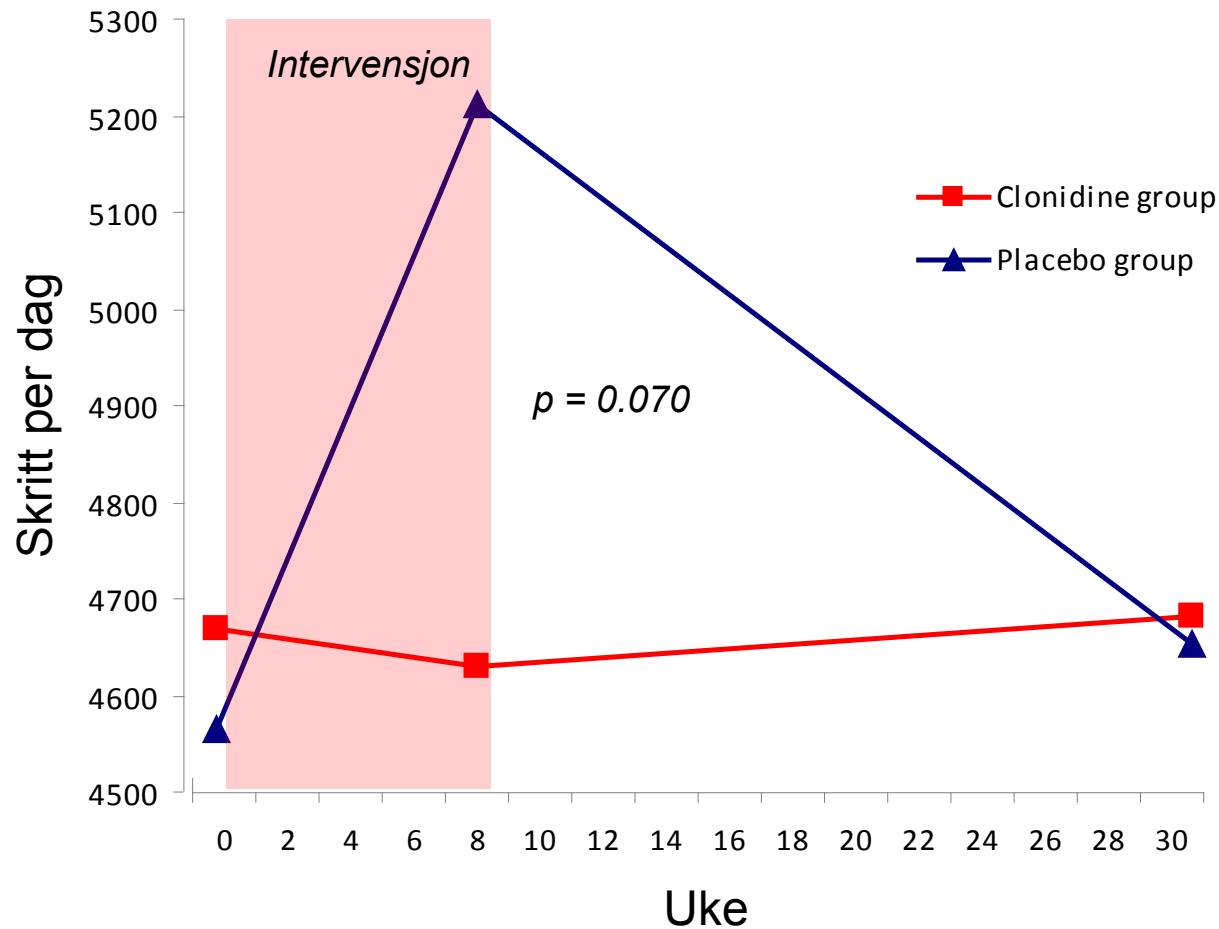
Assosiasjon mellom genuttrykk og autonome/nevroendokrine markører



Effekt av klonidin-behandling







F: Oppsummering – assosiasjoner

Ved kronisk utmattelse kan lett betennelsesaktivering (lett økt CRP) forklares av lett sympathisk over parasympatisk dominans.

Det er ingen klare sammenhenger mellom symptomer og avvik i autonome/inflammatoriske markører

G: Risikofaktorer for utmattelse

Baseline

EBV-pasienter(n=200)



6 months

EBV-pasienter(n=195)



Mulige risikofaktorer

Totalt 149 varabler

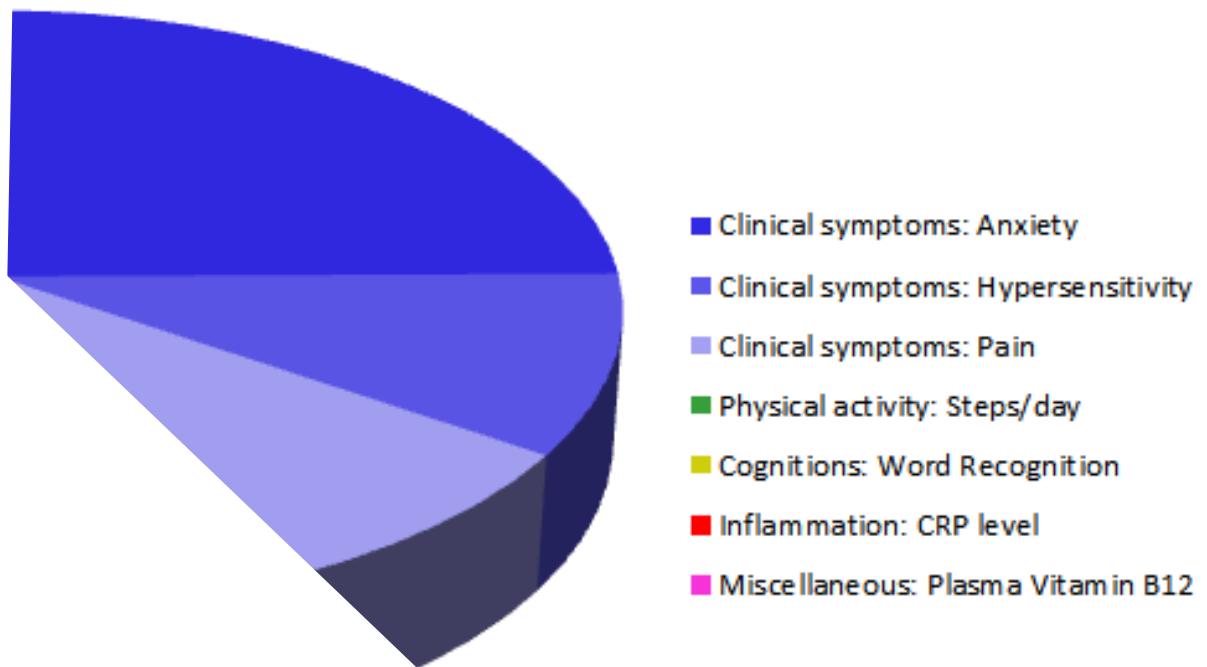
Utmattelse

(Chalder Fatigue Questionnaire)

Table 2. Baseline independent predictors of fatigue score¹ six months after acute EBV infection. Final multiple linear regression model

Baseline independent predictors	Linear regression coefficient B (CI)	p-value	$\Delta\text{adj.R}^2$
Anxiety symptoms score ²	0.4 (0.2 to 0.6)	<0.001	0.041
Plasma high-sensitive CRP, mg/L ³			0.036
<0.2	<i>Reference</i>		
0.2-0.4	0.8 (-0.9 to 2.4)	0.354	
0.4-0.86	2.0 (0.4 to 3.6)	0.012	
>0.86	2.8 (1.1 to 4.4)	0.001	
Steps/day, number/1000 steps	-0.3 (-0.5 to -0.08)	0.007	0.023
Sensory sensitivity score ⁴	0.8 (0.09 to 1.6)	0.028	0.016
Serum Vitamin B ₁₂ , pmol/L	-0.005 (-0.01 to -0.001)	0.029	0.016
Total pain severity score ⁵	0.2 (0.02 to 0.3)	0.032	0.015
Correct word recognition ⁶	1.7 (0.1 to 3.3)	0.033	0.014
<i>Explained variance (adjusted R²) of model</i>		0.34	

Risikofaktorer for utmattelse - multivariat modell



Pedersen M, et al. Brain Behav Immun 2019; 75: 94-100.

G: Oppsummering – risikofaktorer for utmattelse

Symtomer og funksjon ved akutt EBV-infeksjon («kyssesyke») er viktigere risikofaktorer for utvikling av utmattelse enn avvik i ulike biomarkører

CRP ved akutt EBV-infeksjon («kyssesyke») er en selvstendig risikofaktorer for utvikling av utmattelse

3. Oppsummering

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

Negative livshendelser

“Alarm i vranglås”

**Vedvarende kroppslige stressresponser –
‘sustained arousal’**

**Vedvarende aktivering av nettverk
for smerte og utmattelse**

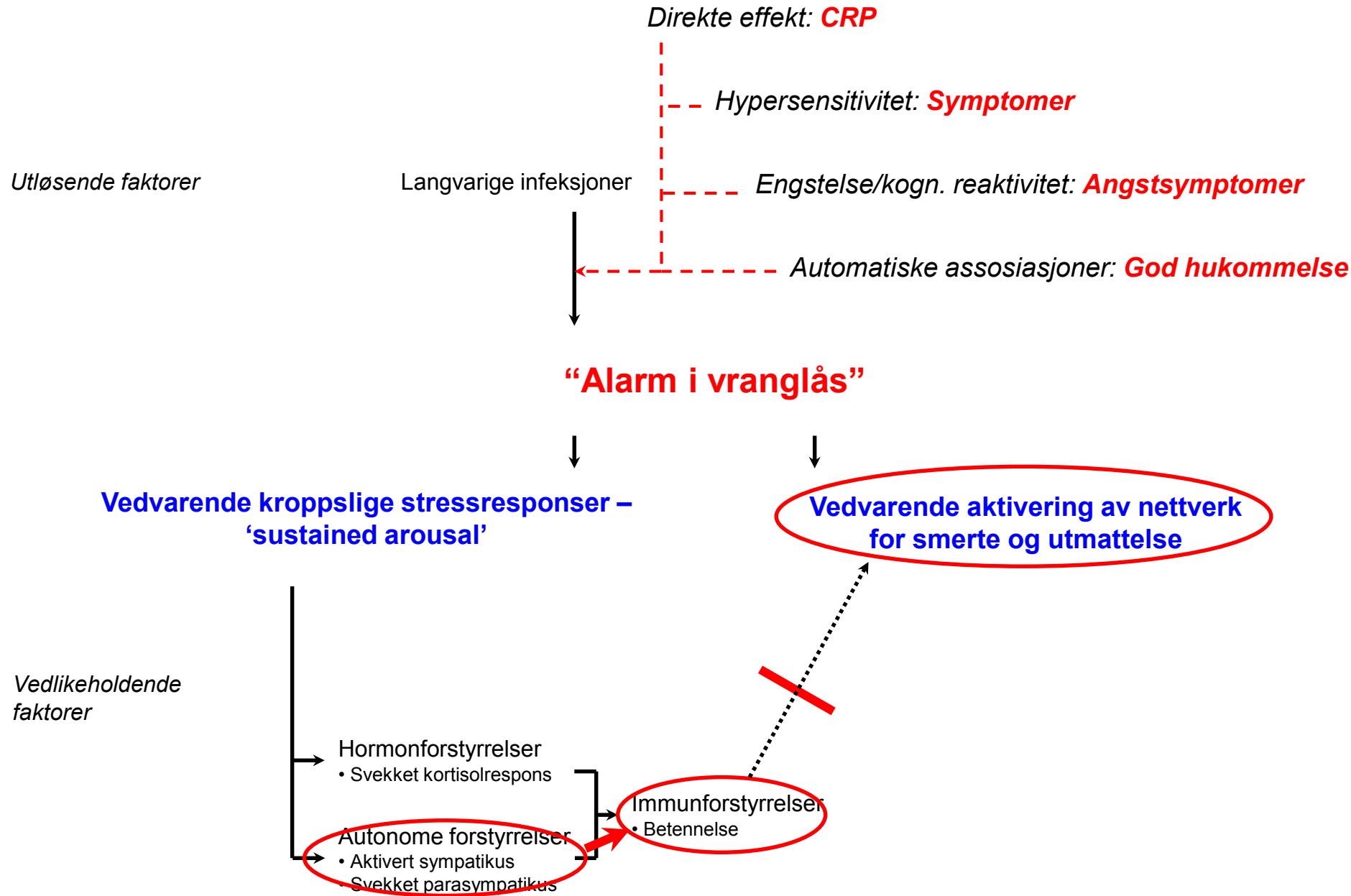
Vedlikeholdende
faktorer

Kognitive forstyrrelser
• Svekkede eksekutive
funksjoner

Hormonforstyrrelser
• Svekket kortisolrespons

Autonome forstyrrelser
• Aktivert sympathikus
• Svekket parasympatikus

Immunforstyrrelser
• Betennelse



Hvorfor er det likevel vanskelig å få gjennomslag for en integrert, kompleks modell?

“[In the culture of tomorrow].... there will be **loss of the broader picture**, and a substitution of a more narrowly focused, restricted, but detailed, view of the world.... In general, **the “bits” of anything**.... would come to seem more important, more likely to lead to knowledge and understanding, than the whole...”

McGilchrist I. The master and his emissary. Yale University Press, 2009

Takk for oppmerksomheten!