

Kronisk (uforklarlig) utmattelse

Fra forståelse til klinisk praksis

Vegard Bruun Bratholm Wyller

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

Disposisjon

- 1. Teoretiske betraktninger*
- 2. Empirisk underbygging*
- 3. Klinisk håndtering*

1. Teoretiske betraktninger

Teoretisk utgangspunkt – det misforståtte skille mellom kropp og sinn



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

St. Ireneus. Mot kjetteriet, ca. 180

“Ved kronisk utmattelsesyndrom 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)

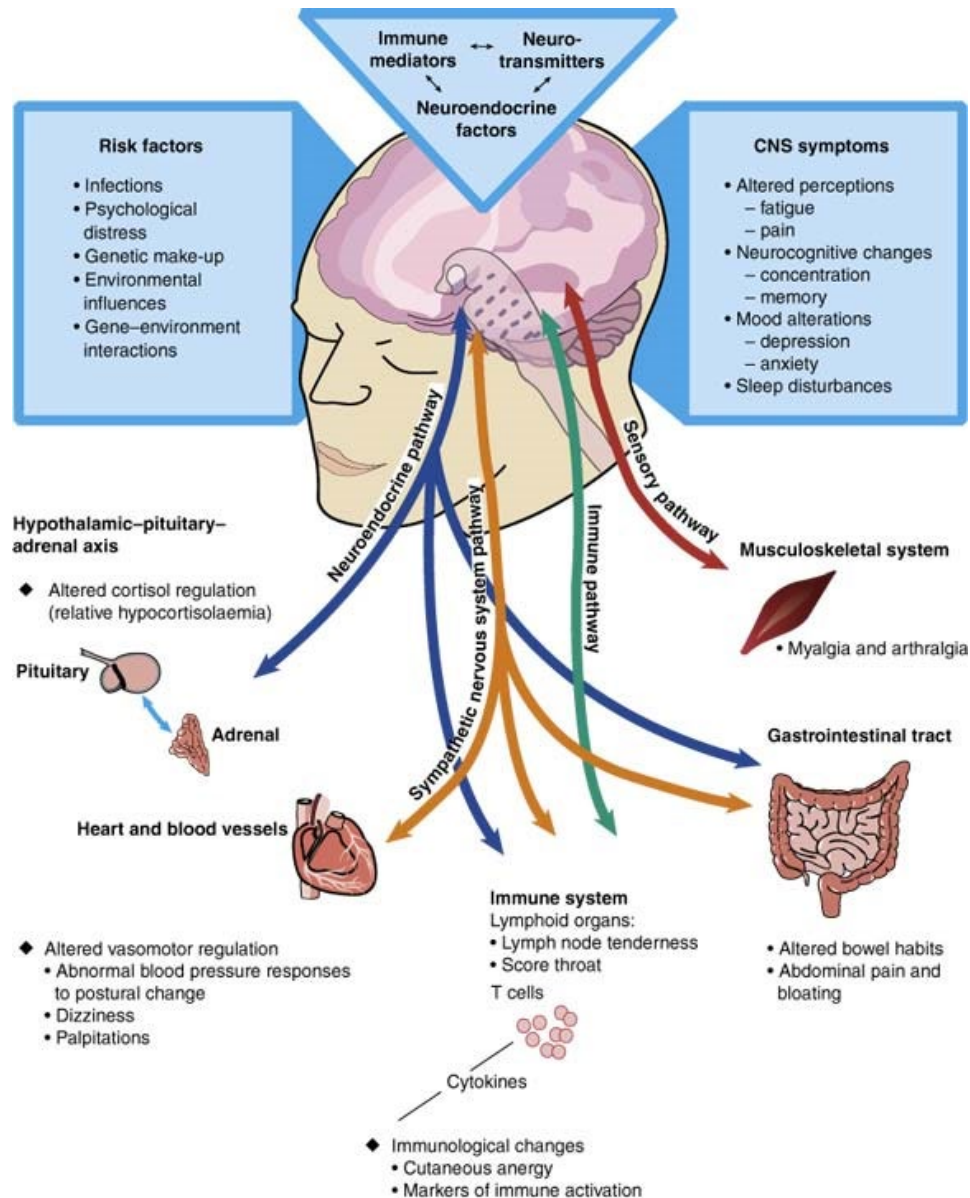
Endrede kognitive funksjoner
(svekkede eksekutive
funksjoner)

Disponerende personlighetstrekk
(samvittighetsfull, perfeksjonistisk)

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

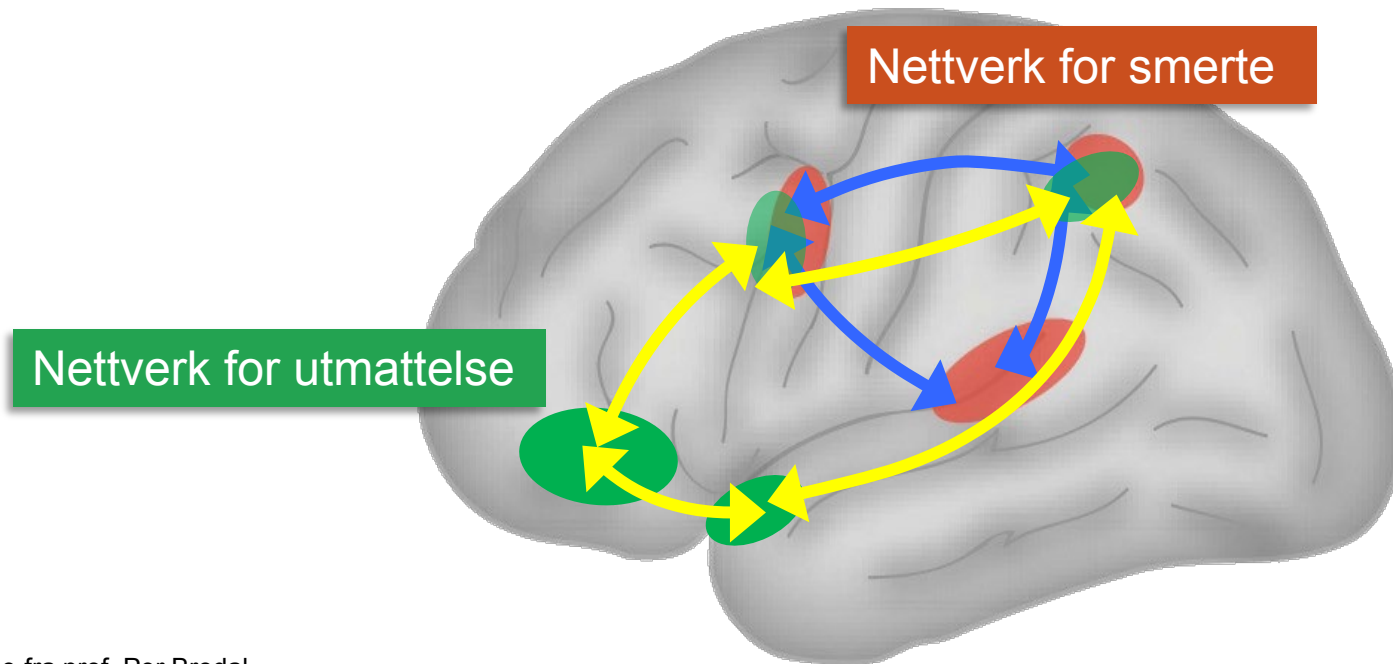
Endret immunfunksjon
(lavgradig generell betennelse)

En integrert, kompleks modell – med hjernen i sentrum

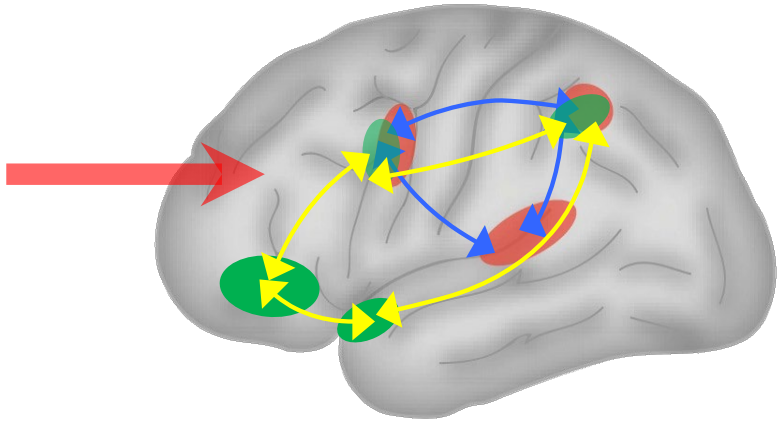


Hjernenettverk for utmattelse og smerte

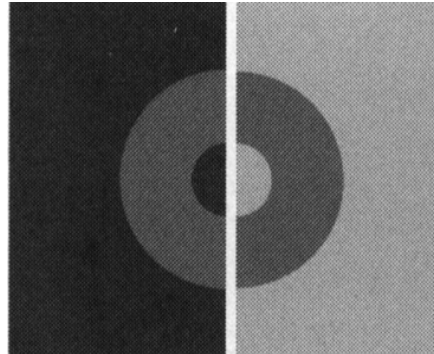
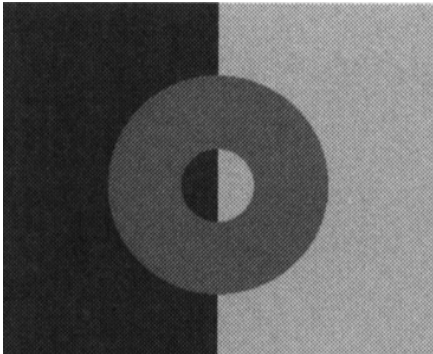
- Følelsen av utmattelse oppstår – i likhet med følelse av smerte - ved synkronisert aktivitet i **oppgavespesifikke nettverk** i hjernen
- Smerte og utmattelse er «**alarmer**» som skal aktiveres ved ulike belastninger, men som også kan gå i '**vranglås**'



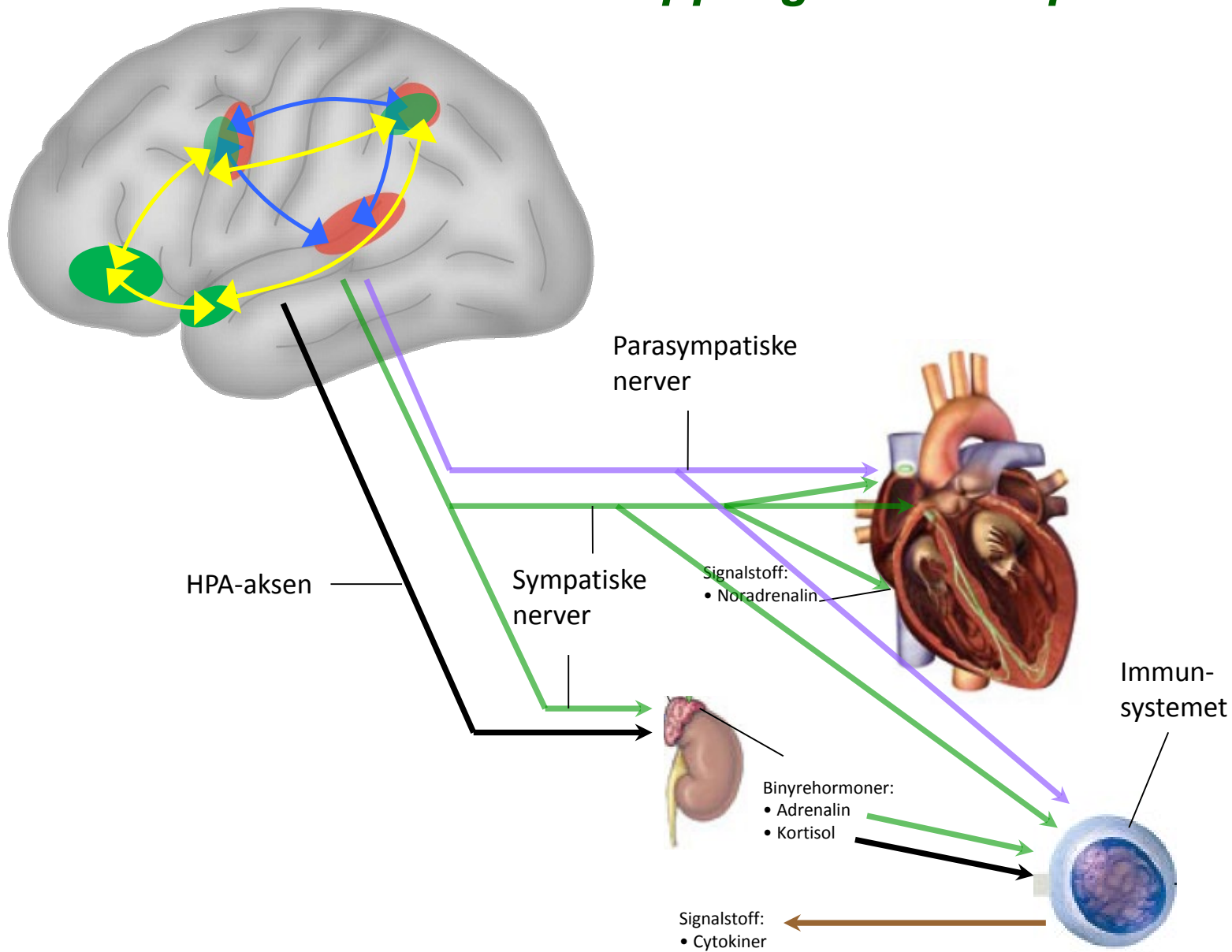
Fortolkning og forventning aktiverer «alarmene»



- 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

Predisponerende

Genetikk

Personlighet

Utløsende

Langvarige infeksjoner

Negative livshendelser

«Alarm i vranglås»

Symptomer

Vedlikeholdende

Vedvarende stressrespons – «sustained arousal»

Kognitive forstyrrelser
• Svekkede eksekutive funksjoner

Autonome forstyrrelser
• Økt sympatikus
• Redusert parasympatikus

Hormonforstyrrelser
• Svekket kortisolrespons

Immunforstyrrelser
• Lavgradig betennelse

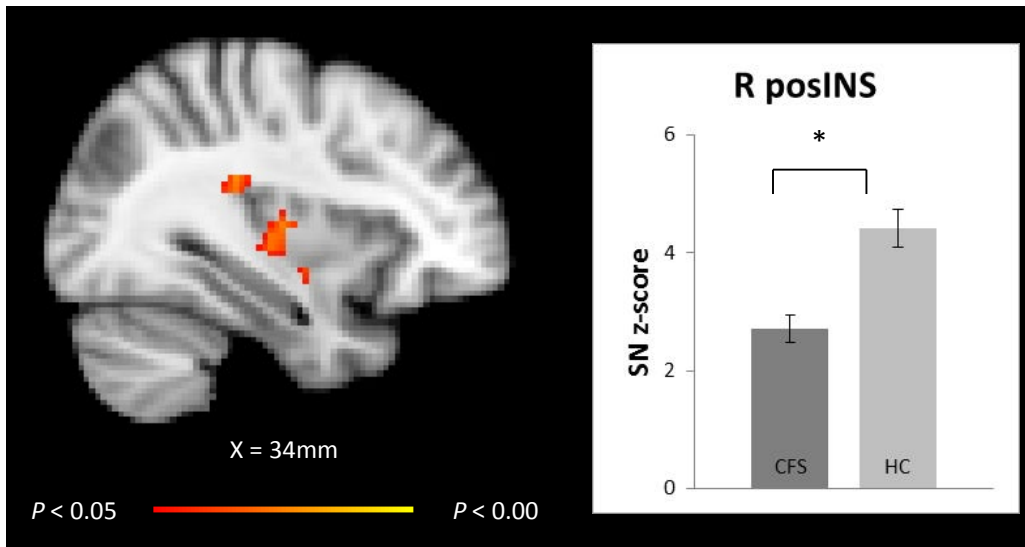
Sosio-kulturell,
kognitiv, emosjonell
påvirkning

2. Empirisk underbygging

A: Symptomer

<i>Funksjon og symptomer</i>	<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

B: Funksjonelle avbildninger av hjernen (fMRI resting state)



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

C: Infeksjonsmarkører

Infection markers	<i>EBV (CF+)</i> (n=91)	<i>EBV (CF-)</i> (n=104)	<i>Healthy controls</i> (n=70)
Epstein-Barr Virus (EBV) load, copies in blood - no. (%)			
Negative (<160)	44 (51.2)	38.0 (37.3)	60 (85.7)
Low (1600 to 2000)	26 (30.2)	35.0 (34.3)	8 (11.4)
Moderate/high (>2000)	16 (18.6)	29.0 (28.4)	2 (2.9)
EBV virus load, cycle threshold (CT) cycle in PCR - no. (%)			
Negative	13 (15.3)	15.0 (15.0)	50 (74.6)
Low (CT values >32)	19 (22.4)	16.0 (16.0)	5 (7.5)
Moderate (CT values 28 to 32)	52 (61.2)	68.0 (68.0)	11 (16.4)
High (CT values <28)	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 to 33.0	0.0 (40.0) 0.0 to 22.0	0 (0) 0.0 to 0.0
EBV-VCA-IgG, titer - median (IQR) Confidence interval (CI)	175.5 (185.0) 143.0 to 204.0	161.0 (150.0) 143.0 to 188.0	51.0 (195.0) 0.0 to 115.0
EBV Nuclear Antigen (EBNA) IgG, titer - median (IQR) Confidence interval (CI)	93.0 (271.0) 66.0 to 166.0	103.0 (182.0) 69.0 to 141.0	57 (349) 0.0 to 158.0

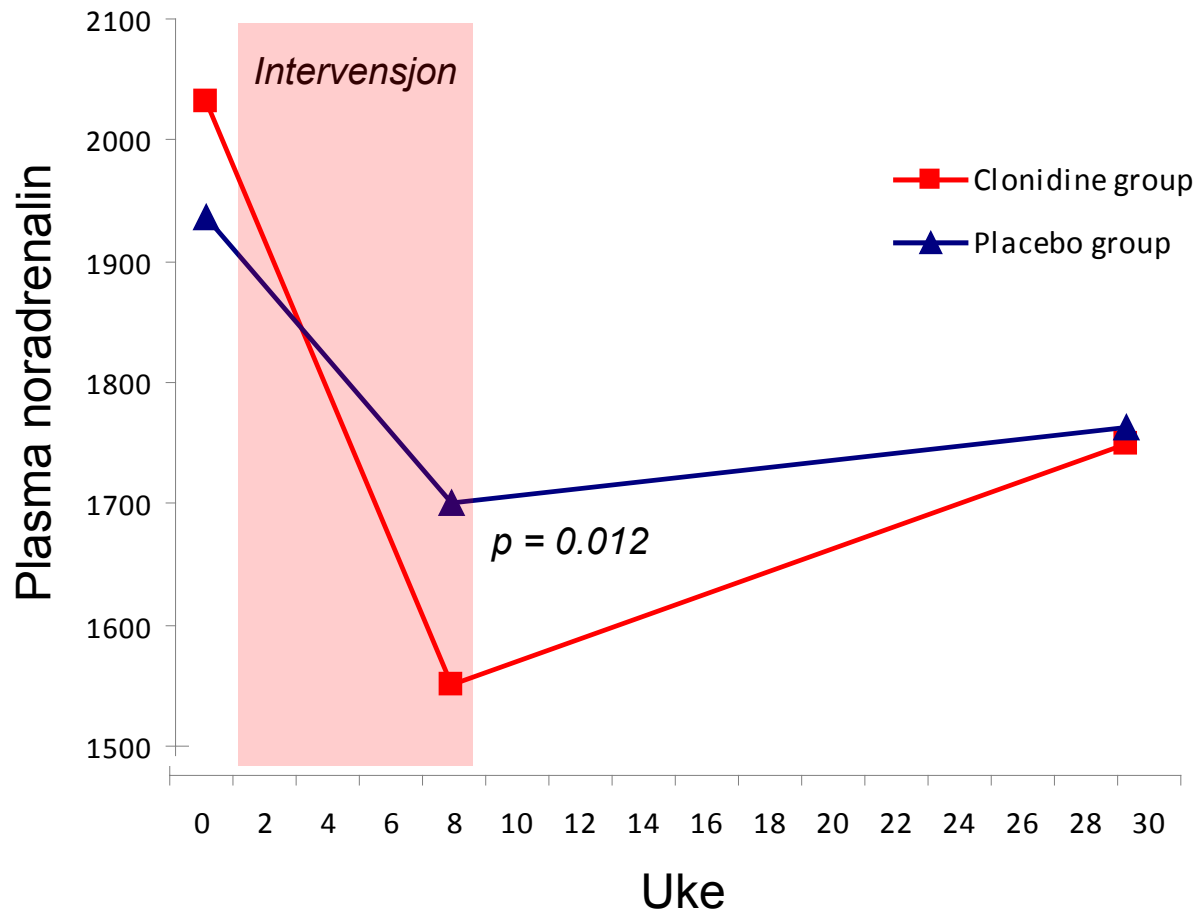
D: Neuroendokrine og autonome markører

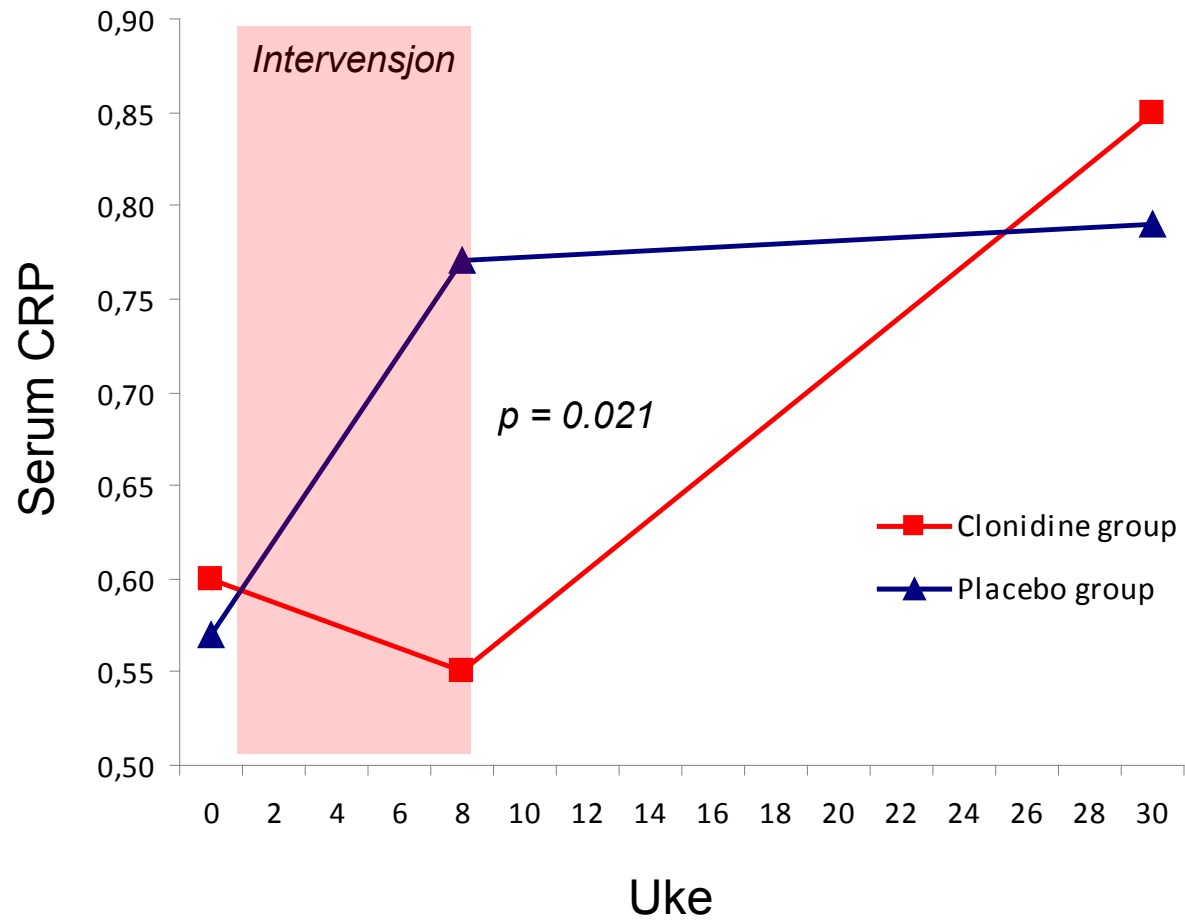
	<i>EBV (CF+)</i> (n=91)	<i>EBV (CF-)</i> (n=104)	<i>Healthy controls</i> (n=70)
Neuroendocrine markers			
Serum TSH, mIE/L - mean (SD) Confidence interval (CI)	2.2 (0.9) 2.0 to 2.4	2.2 (1.1) 2.0 to 2.4	2.2 (1.1) 2.0 to 2.5
Serum free T4, pmol/L - mean (SD) Confidence interval (CI)	12.3 (2.2) 11.9 to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

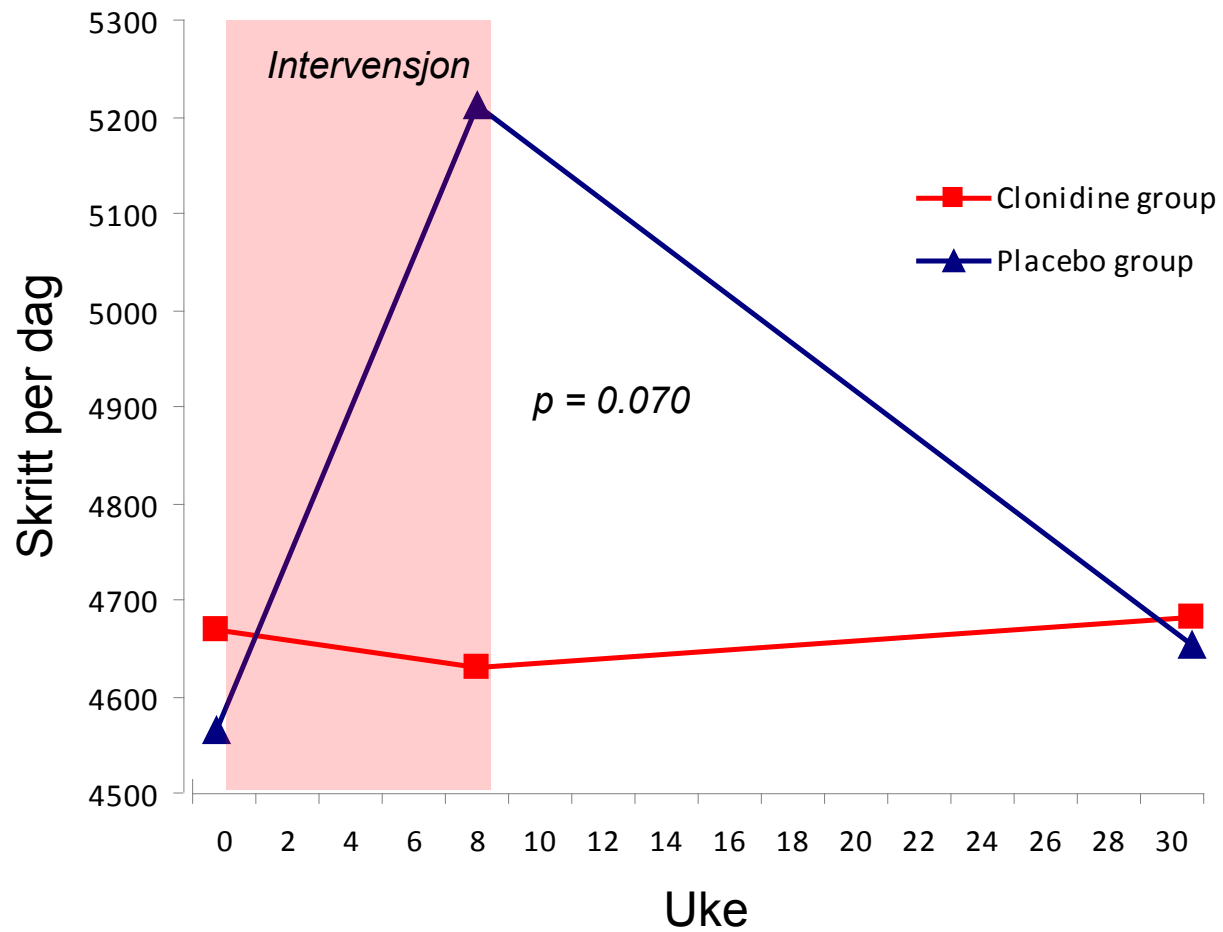
E: Immunologiske markører

	<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

F: Assosiasjoner (symptomer og biomarkører)







G: Risikofaktorer for utmattelse

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	Δ 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

Oppsummering – empirisk underbygging

Predisponerende faktorer

Genetiske faktorer

Personlighet

Utløsende faktorer

Langvarige infeksjoner

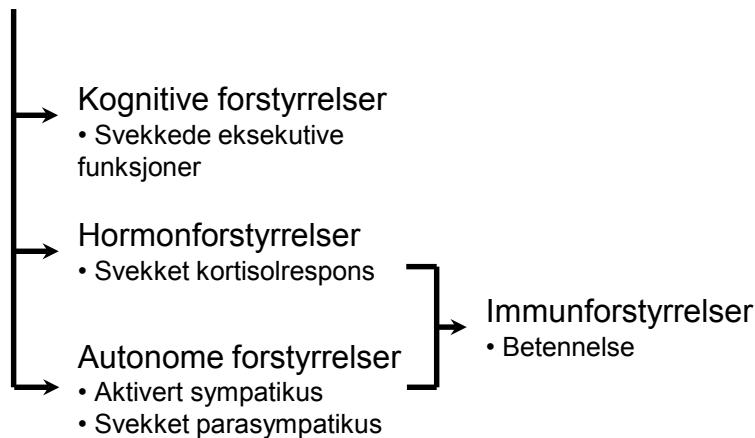
Negative livshendelser

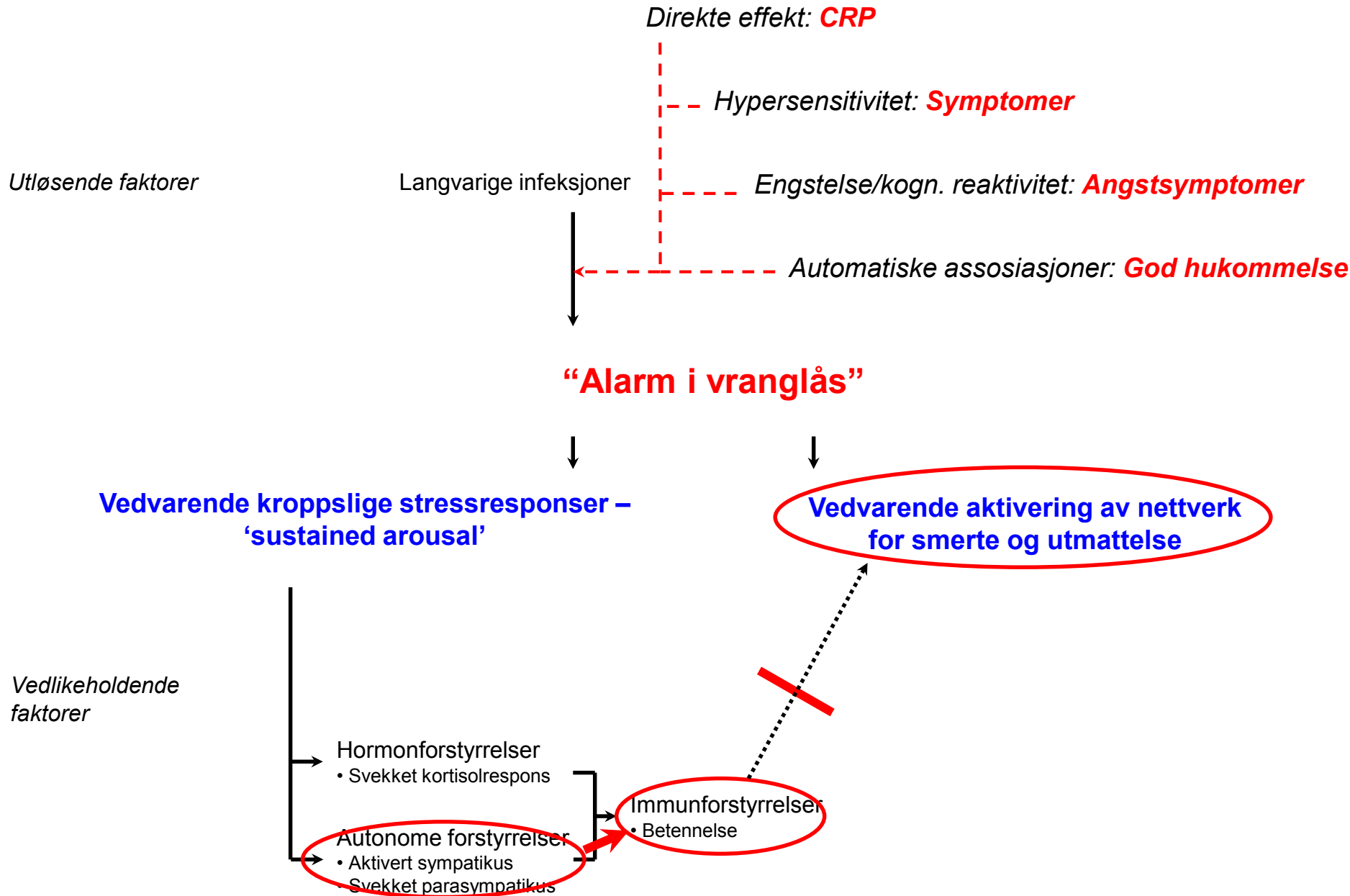
“Alarm i vranglås”

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

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

*Vedlikeholdende
faktorer*





3. Klinisk håndtering

A. Utredning: Grundig, men ikke i det uendelige...!

Utredningen må....

- ... utelukke **andre årsaker** til langvarig utmattelse
- ... identifisere et **karakteristisk** sykdomsbilde
- ... avsluttes innen **rimelig tid**

Hensiktsmessig med **veldefinert utredningsprogram**

Utredningsprogram for barn og ungdommer med mulig kronisk utmattelsessyndrom

<i>Hovedkategori</i>	<i>Spesifikasjoner</i>
Vurdering hos barnelege	Generell klinisk undersøkelse Nevrologisk undersøkelse Kartlegge mulige utløsende faktorer Kartlegge mulig komorbiditet Kartlegge omfanget av utmattelse og andre plager Kartlegge funksjonsnivå
Vurdering hos barnepsykiater /barnepsykolog	Psykiatriske differensialdiagnoser? Psykiatrisk komorbiditet? Dramatisk livshendelse som utløsende faktor? Grunnlag for oppstart av kognitiv atferdsterapi?
Blodprøver	Hematologi m/ differensiantelling SR, CRP Elektrolytter Kreatinin, urea Transaminaser, GT, bilirubin CK Glukose Jernstatus Thyreoideafunksjon Serologi for Borrelia burgdorferi og Epstein Barr-virus ANA, Waaler/Latex Glutenantistoff
Urinprøver Bildeundersøkelser	Stiksundersøkelse Rtg. thorax UL-abdomen MR-cerebrum

B. Diagnostikk: Enkle og vide diagnosekriterier!

CDC-definisjonen av kronisk utmattelsessyndrom

Hovedkriterier (pasienten må oppfylle alle)

- Vedvarende eller tilbakevendende utmattelse i minst seks måneder
- Utmattelsen har alvorlige konsekvenser for daglige aktiviteter
- Utmattelsen kan ikke forklares av en samtidig kroppslig eller psykisk lidelse
- Utmattelsen er nyoppstått
- Utmattelsen skyldes ikke pågående belastninger
- Utmattelsen lindres ikke av hvile

Bikriterier (pasienten må oppfylle minst fire)

- Svekket hukommelse og/eller konsentrasjon
 - Sår hals
 - Ømme lymfeknuter på halsen og/eller i armhulen
 - Muskelsmerter
 - Smerter i flere ledd
 - Hodepine av en ny karakter
 - Søvn virker ikke oppkvikkende
 - Utmattelsen forverres i etterkant av anstrengelser
-

Royal College of Paediatrics and Child Health, 2004

Kvinne- og barneklirikken, OUS Rikshospitalet, 2008

**PRAKTISK, KLINISK DEFINISJON AV KRONISK
UTMATTESSESYNDROM HOS BARN OG UNGDOMMER**

(Tabell 3)

Vedvarende eller tilbakevendende utmattelse
i minst tre måneder.

Utmattelsen har alvorlige konsekvenser for
daglige aktiviteter.

Utmattelsen kan ikke forklares av en samtidig kroppslig
eller psykisk lidelse.

Canada-kriteriene: Svak validitet

Ingen forskjell i biomarkører eller prognose hos utmattede ungdommer som tilfredsstillter vs. ikke-tilfredsstillter Canada-kriteriene

Asprusten TT, et al. *Acta Paediatrica* 2015; 104: 498-503

Ingen tydelig subgruppering ved clusteranalyse av en gruppe utmattede ungdommer

Asprusten TT, et al. *In prep.*

Ingen forskjeller i risikofaktorer for å utvikle utmattelse etter Canadakriteier vs. andre kriterier i etterkant av EBV-infeksjon

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

C. Kommunikasjon: Empati, håp og forklaringer!

Empati

- Sterkt **lidelsestrykk**
- En **sykdom** (selv om den ikke kan objektivt måles)

Håp

- Langvarig forløp (år)
- Voksne: Mange blir **bedre** over tid
- Barn og unge: De **aller fleste** blir nesten/helt friske
- Det **finnes behandling** som hjelper mange

Forklaringer

- Psykologiske mekanismer er **ikke det samme som psykisk sykdom**
- Symptomer er **reelle fenomener**
- Funksjonelle endringer i hjernen er **ikke det samme som innbildning eller latskap**
- Det komplekse samvirke mellom kropp, sinn og sosiale strukturer kan forståes vitenskapelig, og er **ikke et knefall for «alternativ medisin»**
- «I en biopsykososial sykdomsmodell blir **et skille mellom behandling og mestring meningsløst.**»

D. Behandling: Kognitiv atferdsterapi og liknende teknikker!

Innhold (noen stikkord)

- Grundig **forklaring** av sykdomsmekanismer, prognose osv.
- Identifikasjon og drøfting av **automatiske tanker**
- **Praktiske oppgaver** med fokus på mestring (integrert med gradert aktivitetstilpasning)

Dokumentasjonsgrunnlag for kognitiv atferdsterapi

Kunnskapssenterets metaanalyse 2006

- «Kognitiv atferdsterapi synes å bedre fysisk funksjon og livskvalitet»

Wyller et al. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myelagcis encefalpoati. Kunnskapssenteret 2006.

PACE-studien 2011

- 641 deltakere, fire behandlingsgrupper
- Kognitiv atferdsterapi ga signifikant **lavere utmattelse og høyere fysisk funksjonsevne**
- Ingen alvorlige bivirkninger

White PD, et al. Lancet 2011; 377: 823-36.

FITNET-studien av ungdommer

- 135 pasienter 12-18 år, to behandlingsgrupper (CBT via internett og "usual care")
- Signifikant bedre skoledeltakelse, **lavere utmattelse og høyere fysisk funksjonsevne** etter 6 måneder
- Ingen alvorlige bivirkninger

Nijhof SL, et al. Lancet 2012; 379: 1412-8

	FITNET (n=67)	Usual care (n=64)	Mean difference (95% CI)	p value
School attendance	84.3% (29.5)	51.7% (34.1)	32.6% (21.5 to 43.6)	<0.0001
Fatigue severity (CIS-20, range 8–56)	24.0 (13.4)	42.3 (13.1)	-18.3 (-22.9 to -13.7)	<0.0001
Physical functioning (CHQ-CF87, range 0–100)	88.5 (13.8)	70.1 (17.6)	18.4 (12.9 to 23.9)	<0.0001

Data are mean (SD), unless otherwise indicated. FITNET = Fatigue In Teenagers on the interNET. CIS-20 = checklist individual strength-20. CHQ-CF87 = child health questionnaire.

Table 2: Effect of treatment at 6 months on fatigue severity, functional impairment, and school attendance in FITNET and usual care groups

'Lightning process'-studien av ungdommer

- 100 pasienter 12-18 år, to behandlingsgrupper («usual care» og «usual care» + LP)
- Signifikant **lavere utmattelse og høyere fysisk funksjonsevne** etter 6 og 12 måneder
- **Ingen alvorlige bivirkninger**

Crawley E, et al. Arch Dis Child 2018; 103: 155-64.

Kognitiv atferdsterapi – konklusjon

- Dokumentert positiv effekt i mange randomiserte, kontrollerte studier
- Ingen holdepunkter for skadelige effekter
- Sparsom dokumentasjon for endring av biologiske markører
- Ingen studier av de aller sykeste pasientene

Farmakologisk behandling

- *Ingen sikker dokumentert effekt i randomiserte, kontrollerte studier* (inkludert steroider, immunmodulerende behandling, SSRI)
- Legemidler kan likevel ha nytteverdi mot utvalgte symptomer

Takk for oppmerksomheten!