

# Myalgisk encefalomyelitis eller kronisk træthedssyndrom

Louise Brinth<sup>1</sup>, Henrik Nielsen<sup>2</sup>, Kim Varming<sup>3</sup>, Susanne E. Boonen<sup>4</sup>, Ana Gonzalez Ebsen<sup>5</sup>, Paula Fernández-Guerra<sup>5,6,7</sup>, Anne Sophie Schou<sup>3</sup>, Jesper Mehlsen<sup>7</sup>, Niels Gregersen<sup>6</sup>, Ivan Brandslund<sup>8,9</sup> & Rikke Katrine Jentoft Olsen<sup>6</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Klinisk Fysiologisk og Nuklearmedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital
- 2) Hospitalet Danmark
- 3) Klinisk Immunologi, Aalborg Universitetshospital
- 4) Klinisk Genetisk Enhed, Pædiatrisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Roskilde
- 5) Molekylær Medicinsk Forskningsenhed, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital
- 6) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet
- 7) Hjertemedicinsk Afdeling, Bispebjerg Frederiksberg Hospital
- 8) Klinisk Immunologisk og Biokemisk Afdeling, Sygehus Lillebælt
- 9) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

Ugeskr Læger  
2019;181:V08180570

Myalgisk encefalomyelitis (ME) og kronisk træthedssyndrom (CFS) er tilstande med stort overlap og vil herefter blive beskrevet under et (ME/CFS). ME/CFS er en ofte invaliderende kronisk lidelse, der er karakteriseret ved svær træthed/udmattelse og træthedsbarhed, kognitiv dysfunktion, søvnforstyrrelser, smertetilstande samt autonome, immunologiske og metaboliske funktionsforstyrrelser – hvor alle symptomer typisk forværes ved fysisk og/eller psykisk belastning [1]. Prævalensen af ME/CFS er svær at estimere, men i et dansk befolkningsstudie rapporterede omkring 1% af deltagerne, at de havde fået diagnosen CFS [2].

Den samfundsmæssige byrde af ME/CFS er betydelig, og symptombyrden er sammenlignelig med symptombyrden ved andre alvorlige kroniske tilstande som depression, multipel sklerose og apopleksi [3].

Træthed er et symptom, som vi alle oplever, og mange af os vil i perioder føle os kronisk trætte [4]. ME/CFS er karakteriseret ved en abnorm træthed/udmattelse, som ofte er invaliderende og forværes efter fysisk og/eller psykisk anstrengelse. Patienter med ME/CFS er en heterogen gruppe med stor individuel variation og med et kontinuum af sværhedsgrad. Patienter med mild affektion kan være svære at skelne fra patienter med depression og kronisk træthed af anden årsag. De sværest afficerede patienter er bundet til hus eller seng, tåler ikke sansestimuli, har stærke smerter og lever isoleret fra omverdenen. Patienterne er ofte syge i en årrække, før de får diagnosen – og mange patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for ME/CFS, risikerer at blive fejldiagnosticeret eller stå helt uden diagnose [1].

Manglende valide biomarkører, multiple diagnostiske kriterier, store udfordringer med afgrænsning til differentialdiagnoser og mangel på kurative behandlingsmodaliteter gør tilgangen til patientgruppen udfordrende.

## DIAGNOSE

I mangel af entydige biomarkører hviler diagnostisering af ME/CFS på symptombeskrivelse og eksklusion af relevante differentialdiagnoser som for eksempel thyroidealidelse og depression. Der har været benyttet mange forskellige diagnostiske kriterier for ME/CFS [5], men hverken i klinisk eller forskningsmæssig sammenhæng er der enighed om, hvilke diagnosekriterier der skal anvendes. Fælles for dem er, at kernesymptomerne er træthed/udmattelse, og at der er symptomforværring efter anstrengelse [1]. Senest har man fra det amerikanske Institute of Medicine (IOM) i 2015 publiceret en rapport, hvori man på baggrund af en grundig gennemgang af den videnskabelige litteratur kom med opdaterede anbefalinger vedrørende diagnostik og behandling af ME/CFS [1]. IOM anbefaler forenkledede diagnostiske kriterier for ME/CFS, som de foreslår benævnt *systemic exertion intolerance disease* i erkendelse af, at kernesymptomet i tilstanden er patologisk udmattelse efter anstrengelse (**Tabel 1**) [1].

## PATOFYSIOLOGI

Patofysiologien bag ME/CFS er uafklaret, men de fleste patienter beskriver, at tilstanden opstod i efterforløbet af en »trigger«. Som oftest nævnes en infektion, men fysiske traumer, fysisk eller mentalt stress, vaccination eller miljøgifte anføres også som mulige udløsende faktorer [1]. I de seneste fem år har nye undersøgelsesmetoder og en stigende interesse for tilstanden ført til øget forskningsaktivitet. Om end mange af de nyeste fund endnu ikke er reproduceret, tegner der sig et billede af ME/CFS som karakteriseret ved signifikante og associerede mitokondrielle, neuroendokrine, immunologiske og metaboliske dysfunktioner, hvor symptombyrden er associeret til de fundne forandringer [1, 6-9]. Som gruppe er patienter med ME/CFS således kendetegnet ved at have en aktivering af immunsystemet, som kan være forenelig med kronisk *low-grade*-inflammation.

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Myalgisk encefalomyelitis og kronisk træthedssyndrom (ME/CFS) er en ofte invaliderende kronisk lidelse, der er karakteriseret ved svær træthed og træthedsbarhed koblet med kognitiv dysfunktion, søvnforstyrrelser, smertetilstande samt autonome, immunologiske og metaboliske funktionsforstyrrelser – hvor alle symptomer typisk forværes ved belastning.
- ▶ Forskning tyder på betydende forstyrrelser i både mitokondriernes funktion og nerve-, hormon- og immunsystemet hos denne meget heterogene patientgruppe.
- ▶ Sundhedsstyrelsen er netop kommet med nye anbefalinger til håndtering af funktionelle lidelser, hvortil ME/CFS også regnes i denne sammenhæng.

I nyligt publicerede studier støtter man en sammenhæng mellem sværhedsgraden af ME/CFS og niveauet af såvel de immunologiske signalstoffer (cytokiner) som ekspressionen af en række immunceller [6, 7, 10]. De immunologiske ændringer viser sig også ved hyppig forekomst af autoantistoffer – bl.a. rettet mod receptorer i det autonome nervesystem [8]. Sidstnævnte kan være medvirkende forklaring på patienternes ofte udbredte autonome dysfunktion, herunder ortostatisk intolerans, som også er inkluderet i IOM-kriterierne [1].

Neuroendokrint ses der karakteristiske ændringer i flere akser – ofte med modsat fortegn af depression. F.eks. har patienter med ME/CFS typisk lave kortisolniveauer modsat tendensen til høje kortisolniveauer hos patienter med depression [11].

I studier har man påvist forstyrrelser i mange aspekter af metabolismen hos patienter med ME/CFS. Metabolisme skal her forstås i bredeste forstand – som summen af de processer i kroppen, der omsætter den ilt, vi indånder, og den mad, vi spiser. Der er fundet udtalte forstyrrelser i lipid- og aminosyrestofskiftet og samlet set forskydninger i patienternes metabolisme, der tyder på en hypometabolisk dvaletilstand [12, 13]. Hvad angår iltmetabolismen, har forsøg med arbejdstest gentaget over to dage vist lavere maksimal iltoptagelse, mindsket aerob tærskel selv ved lav aktivitet samt betydelig reduktion i aerob tærskel på andendagen hos patienter med ME/CFS sammenlignet med raske kontrolpersoner [14-16]. I et studie med dyrkede muskelceller fra patienter med ME/CFS har man også påvist nedsat aktivering af enzymet AMPK, der er et centralt protein i tilpasningen af cellens stofskifte ved fysisk aktivitet [17]. Disse objektive fund, hvor der også sammenlignes med fysisk inaktive kontrolpersoner [15], kan være med til at forklare den intolerans over for træning, der ses hos patienter med ME/CFS, og understøtter, at de ikke »bare« er deconditionerede.

Således har man i forskningen i ME/CFS gennem de seneste årtier bekræftet immunologiske, neuroendokrine og metaboliske forandringer. Ny viden og nye former for databehandling har tydeliggjort, at disse forandringer kan sammenkobles [1] og tenderer til gensidigt at kunne både medføre og forstærke hinanden – og derved skabe »onde cirkler«, hvilket er foreneligt med kroniciteten i tilstanden.

Specielt er der peget på mitokondrierne som mulig cellulær fællesnævner for de påviste dysfunktioner. Mitokondrierne integrerer kroppens immunologiske, neuroendokrine og metaboliske stresssystemer og er derved centrale i kroppens evne til at håndtere stresspåvirkninger [18]. ME/CFS er netop karakteriseret ved en nedsat evne til at respondere hensigtsmæssigt på en række forskellige stresspåvirkninger og følgelig en ofte udbredt hypersensitivitet over for det omgivende miljø [1]. Mitokondrierne er centrale i cellens og dermed or-



TABEL 1

Det amerikanske Institute of Medicines forenklede diagnostiske kriterier for myalgisk encefalomyelitis eller kronisk træthedssyndrom [1].

≥ 6 mdr.s betydelig nedsættelse af evnen til at deltage på førsygdomsniveau i arbejdsmæssige, uddannelsesmæssige, sociale og personlige aktiviteter, og hvor tilstanden er forbundet med svær, nyopstået træthed, der ikke er resultatet af vedvarende, overdreven anstrengelse

Fravær af friskhed/udhvilethed efter søvn

Sløvhed efter anstrengelse

Kognitiv dysfunktion og/eller ortostatisk intolerans

ganismens evne til at tilpasse sig ændringer i det omkringværende miljø [1, 19]. De seneste år har man i flere studier påvist forstyrrelser i energistofskiftet og en mitokondriel dysfunktion hos patienter med ME/CFS præget af øget oxidativ stress og svækket antioxidant kapacitet [20].

Tilbage står spørgsmålet om, hvilke af disse dysfunktioner der er henholdsvis primær årsag og senfølger i denne komplekse sygdomstilstand, og – set i lyset af den svære afgrænsning til andre kroniske lidelser – i hvor høj grad de er specifikke for ME/CFS.

Tvillingestudier og genetiske studier tyder på en genetisk komponent i sygdommen [21], og epigenetiske studier tyder på udbredt påvirkning af stofskifte, cellecyklus og immunsystemets funktion og kan være med til at forklare, hvordan stresspåvirkninger tidligere i livet kan give en øget risiko for at få ME/CFS (Figur 1) [9, 22, 23]. Som ved andre tilstande vil sociale og kognitive forhold have betydning for sygdomsforløbet hos patienter med ME/CFS (Figur 1).

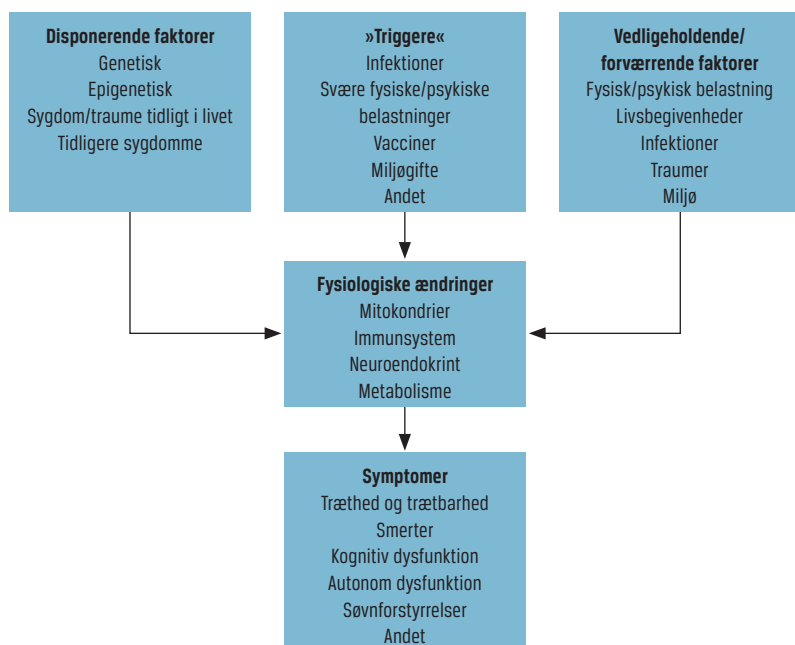
## BEHANDLING

De anbefalede behandlingsmodaliteter for patienter med ME/CFS har været centreret om graderet træning og kognitiv adfærdsterapi. I de senere år er der sat spørgsmålstegn ved den graderede trænings anvendelighed i behandlingen af ME/CFS. Dette dels med udgangspunkt i den tiltagende erkendelse af de metaboliske forstyrrelser ved ME/CFS, og dels baseret på en kritisk gennemgang af de kliniske studier, der lå til grund for disse behandlingsformers udbredelse [24, 25].

Et centralt spørgsmål og grundlag for stor uenighed i tilgangen til patienterne er, om vi skal »skåne« eller »skubbe« dem. Vi har ikke et endeligt svar, men foreslår, at meget af uenigheden bunder i, at en undergruppe af denne dårligt afgrænsede patientgruppe vil have gavn af at blive »skubbet« i gang med graderet træning og kognitiv terapi, mens der i den anden ende af spektret vil være patienter, der på cellulært niveau vil tage skade af træning og derfor skal »skånes« [25, 26]. Hos begge grupper kan symptomlindrende be-

 **FIGUR 1**

Oversigt over mulige faktorer af betydning for udvikling af myalgisk encefalomyelitis og kronisk træthedssyndrom.



handling forsøges i et tæt samarbejde med patienten, hvor søvnproblemer, ortostatisk intolerans, smerter og andre centrale symptomer kan håndteres forsigtigt efter gældende retningslinjer.

Tilbage står, at der p.t. ikke er evidensbaserede behandlingsmodaliteter rettet mod den grundlæggende sygdomsproces i ME/CFS, da denne ikke kendes.

### PERSPEKTIV

Et andet centralt spørgsmål, der medvirker til at gøre tilgangen til denne gruppe patienter vanskelig og området forbløffende kontroversielt og konfliktfyldt, er, om ME/CFS meningsfuldt kan karakteriseres som en funktionel lidelse, og hvordan en funktionel lidelse defineres. Sundhedsstyrelsen definerer en funktionel lidelse som en sygdom, hvor man er belastet af fysiske symptomer, som ikke kan tilskrives en kendt diagnose og ikke kan påvises ved medicinske test [27]. Som nævnt savnes der stadig diagnostiske biomarkører, men siden 1969 har ME/CFS haft egen diagnosekode (G93.3), der placerer tilstanden blandt de neurologiske lidelser [28].

Tilsvarende den amerikanske IOM-rapport om ME/CFS har en arbejdsgruppe under den hollandske sundhedsstyrelse i foråret 2018 udgivet en rapport [27]. Konklusionen i begge rapporter er, at ME/CFS er en alvorlig somatisk sygdom, hvor der desværre i øjeblikket hverken findes biomarkører eller kurativ behandling, hvorfor en styrket indsats på området er tvungende

nødvendig. De konkluderer også samstemmende, at et alvorligt problem for behandlingen af patientgruppen er den manglende viden om tilstanden hos det sundhedsvæsen, der møder dem [1, 27].

Internationalt er der stor og stigende forskningsaktivitet i patofysiologien bag ME/CFS; i USA ansporet af ret betydelig offentlig støtte, og med udpegning af *centres of excellence* og i Europa med tiltag i EU-regi om koordination af forskningsindsatsen (CostAction 2020 påbegyndt i 2016).

Til trods for lægefaglig uenighed om, hvilke tilstande der meningsfuldt kan kategoriseres som funktionelle lidelser, er der bred enighed om, at der er brug for en styrket indsats i det danske sundhedsvæsen for patienter med ME/CFS og lignende tilstande. I Sundhedsstyrelsens nyligt udsendte rapport om funktionelle lidelser, hvortil ME/CFS i denne sammenhæng regnes, anbefales det, at der i hver region etableres tværfaglige team for funktionelle lidelser, der er forankret i somatikken [26, 28]. Hvis dette tiltag skal kunne skabe konstruktive forløb for patientgruppen, kræver det, at vi som sundhedsvæsen bakker op – på trods af uenigheder og alt det, vi ikke ved. Vejen frem må med vores sundhedsstyrelsesdirektørs ord være gennem *challenging taboos, silence and doubt* [26].

### KONKLUSION

ME/CFS er en sygdom med et komplekst symptombillede præget af abnorm træthed og udmattelse koblet med smerter, søvnforstyrrelser, kognitiv og autonom dysfunktion samt symptomforværring ved anstrengelse.

I flere studier har man fundet betydende mitokondrielle, neuroendokrine, immunologiske og metaboliske påvirkninger hos patienter med ME/CFS. Opfølgende forskning vil forhåbentlig afklare, hvilke af disse afvigelser der er henholdsvis primærpatologi og senfølger, og hvordan denne viden kan bruges til diagnostik og behandling.

I ventetiden på valide biomarkører og forhåbentlig på længere sigt kurative behandlingsmuligheder er der brug for nysgerrig dialog mellem patienter og faglige miljøer med forskellige tilgange, en styrket forskningsindsats samt anerkendelse af sygdommen som en ofte invaliderende kronisk sygdom, som vi kun lige er begyndt at afdække patofysiologien bag.

**SUMMARY**

Louise Brinth, Henrik Nielsen, Kim Varming, Susanne E Boonen, AC Gonzalez Ebsen, Paula Fernández-Guerra, Anne Sophie Schou, Jesper Mehlsen, Niels Gregersen, Ivan Brandslund & Rikke Katrine Jentoft Olsen:

Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome  
Ugeskr Læger 2019;181:Vo8180570

In this review, we discuss the myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS), which is characterised by extreme mental and physical fatigue with associated symptoms of pain, disturbed sleep, cognitive and autonomic dysfunction, as well as post-exertional malaise. This condition is often preceded by an infection, severe physiological and/or psychological strain. Over the last decades, research has demonstrated mitochondrial, neuroendocrine, immunological, and metabolic perturbations in patients with ME/CFS, giving hope for the development of new biomarkers and new treatment modalities.

**KORRESPONDANCE:** Louise Schouborg Brinth.

E-mail: Louise.schouborg.brinth@regionh.dk

**ANTAGET:** 9. maj 2019

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 10. juni 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

**LITTERATUR**

- Locher L. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, redefining an illness. The National Academies Press, 2015.
- Dantoft TM, Ebstrup JF, Linneberg A et al. Cohort description: The Danish study of functional disorders. *Clin Epidemiol* 2017;9:127-39.
- Falk HM, Brinth LS, Olesen AV et al. The health-related quality of life for patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLoS One* 2015;10:e0132421.
- Cullen W, Kearney Y, Bury G. Prevalence of fatigue in general practice. *Ir J Med Sci* 2002;171:10-2.
- Haney E, Smith ME, McDonagh M et al. Diagnostic methods for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:834-40.
- Hardcastle SL, Brenu EW, Johnston S et al. Longitudinal analysis of immune abnormalities in varying severities of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis patients. *J Transl Med* 2015;13:299.
- Montoya JG, Holmes TH, Anderson JN et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:E7150-E7158.
- Loebel M, Grabowski P, Heidecke H et al. Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2016;52:32-9.
- de Vega WC, Erdman L, Vernon SD et al. Integration of DNA methylation & health scores identifies subtypes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Epigenomics* 2018;10:539-57.
- Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun* 2012;26:24-31.
- Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:22-32.
- Germain A, Ruppert D, Levine SM et al. Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism. *Mol Biosyst* 2017;13:371-9.
- Naviaux RK, Naviaux JC, Li K et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E5472-E5480.
- Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R et al. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. *J Intern Med* 2010;267:394-401.
- Snell CR, Stevens SR, Davenport TE et al. Discriminative validity of metabolic and workload measurements for identifying people with chronic fatigue syndrome. *Phys Ther* 2013;93:1484-92.
- Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2014;12:20.
- Brown AE, Jones DE, Walker M et al. Abnormalities of AMPK activation and glucose uptake in cultured skeletal muscle cells from individuals with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2015;10:e0122982.
- Picard M, McManus MJ, Gray JD et al. Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E6614-E6623.
- Sokolova I. Mitochondrial adaptations to variable environments and their role in animals' stress tolerance. *Integr Comp Biol* 2018;58:519-31.
- Tomas C, Brown A, Strassheim V et al. Cellular bioenergetics is impaired in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2017;12:e0186802.
- Schlauch KA, Khaiboullina SF, de Meirleir KL et al. Genome-wide association analysis identifies genetic variations in subjects with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Transl Psychiatry* 2016;6:e730.
- de Vega WC, McGowan PO. The epigenetic landscape of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: deciphering complex phenotypes. *Epigenomics* 2017;9:1337-40.
- Vangeel E, van den Eede F, Hompes T et al. Chronic fatigue syndrome and DNA hypomethylation of the glucocorticoid receptor gene promoter 1F region: associations with HPA axis hypofunction and childhood trauma. *Psychosom Med* 2015;77:853-62.
- Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R et al. Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome – a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol* 2018;6:6.
- Twisk FN, Maes M. A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients with ME/CFS. *Neuro Endocrinol Lett* 2009;30:284-99.
- Brøstrøm S. Improving care for patients with functional disorders in Denmark. *J Psychosom Res* 2019;116:22-4.
- Gezondheidsraad. Executive Summary: ME/CFS. 19-3-2018. 12-6-2018. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2018/03/19/me-cfs> (12. mar 2019).
- Funktionelle lidelser – anbefalinger til udredning, behandling, rehabilitering og afstigmatisering. 18-6-2018. 22-6-2018. <https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/funktionelle-lidelser/~media/15C564788C0B445682C87695A2AFF6CD.ashx> (10. mar 2019).