

# Hva er utmattelse og hva er CFS/ME?

Nasjonal kompetansetjeneste  
for CFS/ME

Barne- og ungdomsklinikken  
Barneavdeling for nevrofag

Ingrid B. Helland overlege dr. med.

# CFS/ME

- Alvorlig tilstand
- Mange opplever at de ikke blir tatt på alvor
- Lite kunnskap om tilstanden



## Barn og unge

- Medfører stort skolefravær
- Alvorlige implikasjoner mtp
  - Utdanning
  - Sosial læring
  - Psykologisk utvikling

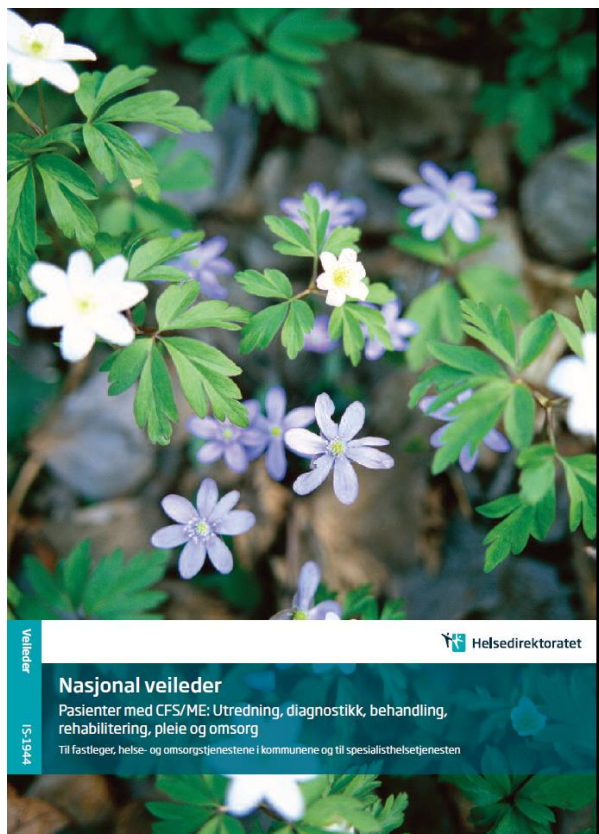
## Voksne

- Faller ut av arbeidslivet og sosialt nettverk
- Alvorlige implikasjoner mtp
  - Økonomi
  - Ektefelle/barn

# Nasjonal kompetansetjeneste for CFS/ME

- Opprettet sommeren 2012
- Omfatter barn, unge og voksne
- Representanter fra fagmiljøene på Aker (CFS/ME-senteret) og CFS/ME-teamet på Rikshospitalet, Oslo universitetssykehus
  - [www.oslo-universitetssykehus.no/kompetanseCFSME](http://www.oslo-universitetssykehus.no/kompetanseCFSME)

# Nasjonale veileder



- Hdir har startet arbeidet med nye retningslinjer:
  - Langvarig utmattelse uten klar årsak, inkl CFS/ME
- Høringsutkast ferdig januar-25??

<http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/cfs-me/Sider/default.aspx>

# Utmattelse

- Vedvarende utmattelse er en overveldende opplevelse av tretthet og mangel på energi.
- Det er et symptom ved en rekke sykdommer.
  - Revmatisk sykdom
  - Diabetes
  - Multippel sklerose
  - Hjerter- og karsykdom.
  - Senvirkning etter kreftbehandling.

# Utmattelse

- Utmattelsen oppleves ofte som uforutsigbar,
- Varierer i intensitet gjennom dagen og fra dag til dag
- Den kan både være mental og fysisk
- Noen opplever at utmattelsen er der fra morgenen av mens den for andre kommer gradvis og stigende utover dagen
- **Utmattelse er ved siden av smerte, det symptomet som mange pasienter rapporterer begrenser dem mest, blant annet i møte med yrkeslivet**
- Den kan i betydelig grad hemme livskvalitet og funksjon i hverdagen.

# Hva er CFS/ME?

”CFS/ME er en tilstand uten sikker og entydig etiologi.

Pasientgruppen er heterogen, men pasientene har til felles at de har en *langvarig, betydelig, og til tider invalidiserende utmattelse og karakteristiske tilleggssymptomer*. Utmattelsen forverres av mental, sosial eller fysisk anstrengelse og lindres ikke som normalt av hvile. Forverrelsen kan være forsinket med timer eller mer, og restitusjonstiden er forlenget. Generaliserte smerter, søvnforstyrrelser og kognitive problemer er noen av de typiske tilleggssymptomene.”

Fra Nasjonal veileder utgitt av Helsedirektoratet 2013



# CFS/ME

- Kronisk utmattelsessyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS)
  - Eller
- Myalgisk encephalomyelitt
  - Eller
- Myalgisk encephalopati

2015

- SEID
  - Systemic Exertion Intolerance Disease

# Historisk perspektiv

Begrep	Årstall	Hvem	Kommentarer
«Kuldeinduserte epidemiske sykdommer»	220 a.d.	Zhang Chong Jing (12) (“Shang Han Lun”)	Symptomene som beskrives er delt inn i seks grupper med terapianbefalinger (urtemedisin).
Febricula	1750	Manningham R E	Selv om betegnelsen febricula er vidtfavnende, så er symptomene (mild feber, tretthet og redusert allmenntilstand) forenlige med dem som vi ser i videreføringen av nomenklaturen.
Nervous Exhaustion	første halvdel av 1800- tallet	Austin Flint	Betegnelsen ble populær i første halvdel av 1800- tallet,



# Nevrasteni

- 1869
- Begrepet ble postulert samtidig av George Miller Beard og Erik van Deusen og uavhengig av hverandre.
- Anvendt første gang i et norsk medisinsk tidsskrift i 1876
- Definert som en svekkelse av nervesystemet.
- Symptombildet var omfattende
  - utmattelse hovedsymptom
- Symptomenes årsaker kunne ikke verifiseres eller lokaliseres objektivt, og teoriene var mange.

# Nevrasteni

- Skyldtes
  - Overanstrengelse
  - Traumer
  - Infeksjoner
  - Kosthold
  - Arv
  - Seksuelle utskveielser
- Behandling
  - styrke nervesystemet
    - hvile og elektrifisering.



# Nevrasteni

- Tilstanden ble beskrevet som typisk for sin tid, som
  - en respons på «tidsånden» og det moderne liv.

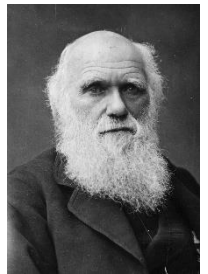
- *Lillestøl K & Bondevik H*
- Tidsskr Nor Legeforen nr. 6, 2013; 133 45

Begrep	År	Hvem	Kommentar
Encephalitis lethargica	1917	Constatin von Economo	Etter influensa-epidemi 1890-91
Akureyi sykdom	1948-49	Sigurdsson et al	Polioliknende epidemi
Benign myalgisk encephalitt	1956	Lancet 1956	Epidemi Royal Free Hospital

Begrep	År	Hvem	Kommentar
Chronic fatigue syndrome (CFS) Myalgisk encephalopati (ME)	1988	Holmes et al	Etter epidemiske forekomster (Lake Tahoe in Nevada, Nevada 1985) av såkalt "postviralt utmattelsessyndrom, opprettet Center for Disease Control (CDC) en arbeidsgruppe for å definere dette syndromet, slik at man fikk et grunnlag for videre forskning
Systemic Exertion Intolerance Disease (SEID)	2015	IOM	Rapport som gjennomgår tilgjengelig litteratur
Senfølger etter covid-infeksjon	2020		

# Historiske personer som (kanskje) har hatt CFS/ME

- **Gioachino Rossini (1792-1868)**
  - Rossinis tilbaketrekning fra opera de siste 40 årene av sitt liv har aldri blitt fullstendig forklart.
- **Charles Robert Darwin (1809-1882)**
  - I mange år av sitt liv slet Darwin med helsen. Han var plaget av magesmerter, kvalme og andre uklare symptomer. Sykdommen, som legene aldri klarte å diagnostisere eller helbrede, gjorde over lange perioder et vanlig liv umulig for ham.
- **Florence Nightingale (1820 - 1910)**
  - "In 1854, from the age thirty-five to sixty-years, Florence Nightingale was reported as suffering from chest pains, headaches, rapid muscle fatigue, persistent upper back pain, and being unable to concentrate if more than one person was present."





# Hva er CFS/ME?

”CFS/ME er en tilstand uten sikker og entydig etiologi.

Pasientgruppen er heterogen, men pasientene har til felles at de har en *langvarig, betydelig, og til tider invalidiserende utmattelse og karakteristiske tilleggssymptomer*. Utmattelsen forverres av mental, sosial eller fysisk anstrengelse og lindres ikke som normalt av hvile. Forverrelsen kan være forsinket med timer eller mer, og restitusjonstiden er forlenget. Generaliserte smerter, søvnforstyrrelser og kognitive problemer er noen av de typiske tilleggssymptomene.”

Fra Nasjonal veileder utgitt av Helsedirektoratet 2013

## Fysiske og kognitive symptomer i tillegg til utmattelse

- Ikke-forfriskende **søvn**
- **Smerter** (muskelsmerter, smerter i mange ledd, hodepine m.m.)
- **Kognitive** symptomer (som svekket hukommelse, redusert konsentrasjonsevne, distraherbarhet, ordletingsproblemer...)
- **Autonome** forstyrrelser (blodtrykksfall, hjertebank, svimmelhet, ortostatisk intoleranse)
- **Overfølsomhet** for en eller flere typer sanseinntrykk (lyd, lys, smak, lukt, berøring)
- Parestesier, nedsatt balanse, klossethet, opplevelse av muskelsvakhet
- Irritabel tarm syndrom, nummenhet, kvalme problemer med temperaturregulering, intoleranse for enkelte matvarer eller kjemikalier
- Sykdomsfølelse, feberfølelse, tilbakevendende sår hals og ømme lymfeknuter
  
- **PEM (post-exertional malaise)**

# PEM

## Post-Exertional Malais

- Alle symptomer forverres etter mental, sosial eller fysisk anstrengelse
  - Symptomene kan være forsinket med timer eller dager
  - Står ikke i forhold til aktiviteten
  - Forlenget restitusjonstid
- Kardinalsymptom
- PEM er ikke spesifikt for CFS/ME og sees også ved andre utmattelsestilstander

# Når skal en tenke CFS/ME?

- Hva skiller CFS/ME fra "vanlig" slitenhet?
  - Varighet > 3 /6 måneder
  - Alvorlighetsgrad
    - Aktivitetsnivå redusert med minst 50 % sammenliknet med før sykdomsdebut
  - Utmattelsen forverres av mental, sosial eller fysisk anstrengelse (PEM)
  - Lindres i liten grad av hvile
  - Forverrelsen kan være forsinket med timer eller mer, og restitusjonstiden er forlenget
  - Ingen annen forklaring på pasientens symptomer

# Gradering av CFS/ME (ICC-kriteriene 2011)

- Mild
  - Aktivitetsnivå redusert med minst 50%.
  - Mobil pasient, tar vare på seg selv
  - Klarer personlig hygiene
  - klarer lett husarbeid
  - enkelte er i delvis jobb/utdannelse
- Moderat
  - Nedsatt mobilitet, for det meste husbundet.
  - Begrenser alle typer daglige aktiviteter
  - ”Velge mellom dusjing eller frokost”

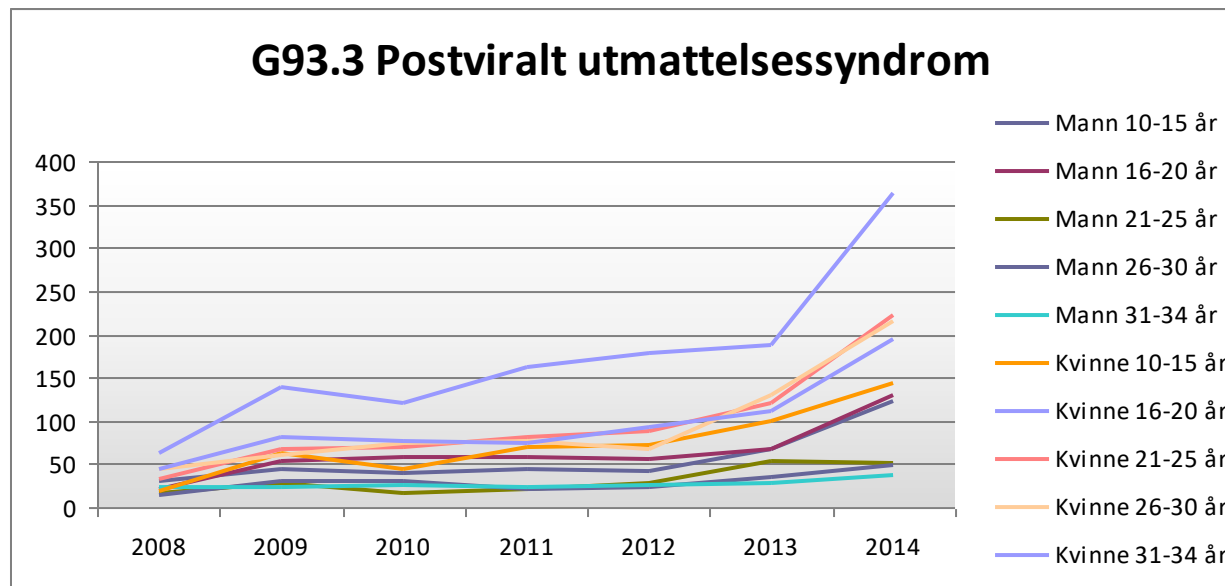
# Gradering av CFS/ME (ICC-kriteriene 2011)

## Alvorlig

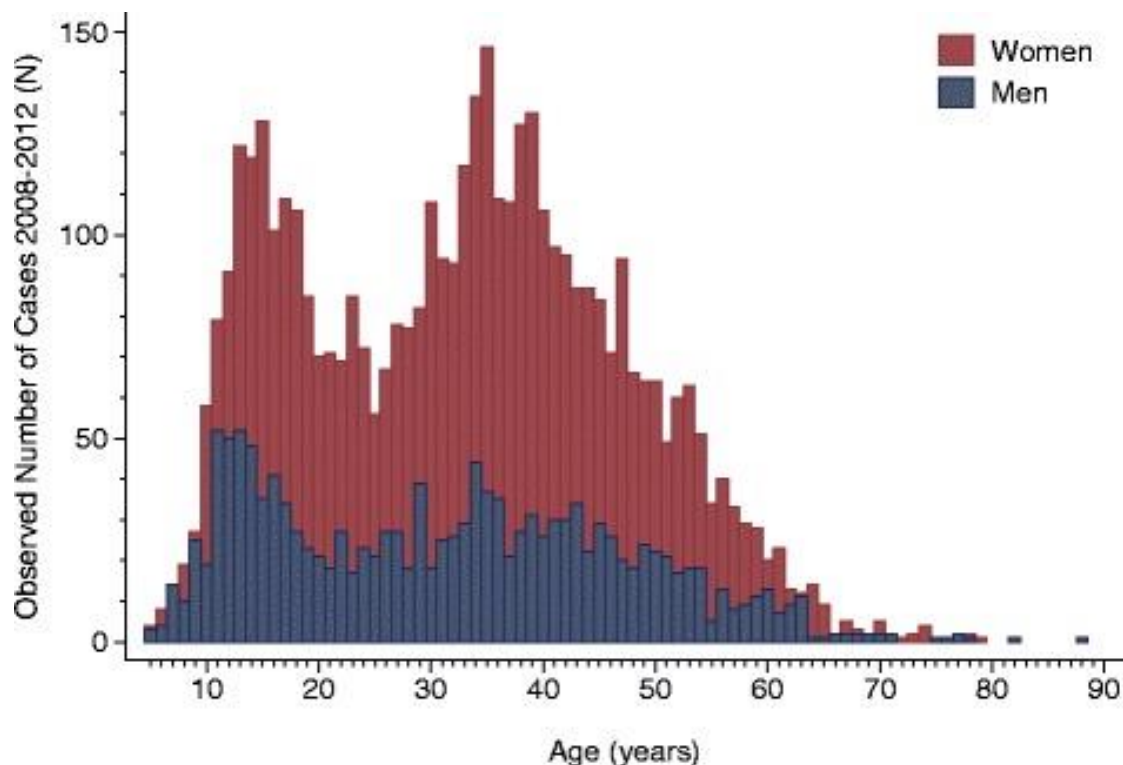
- Ligger det meste av døgnet.
  - Klarer bare helt enkle dagligdagse ting som å vaske ansikt og pusse tenner, gå på do.
  - Alvorlige kognitive problemer
  - Ofte avhengig av rullestol
- Svært alvorlig
    - Sengeliggende, som regel ikke i stand til daglig hygiene.
    - Enkelte har problemer med matinntak.
    - Overømfintlig for sanseinntrykk

# Insidens av CFS/ME siden 2008

## Tall fra NPR



# Antall tilfeller 2008-2012 (NPR)



Bakken et al. BMC Medicine 2014, 12:167  
Page 3 of 7  
<http://www.biomedcentral.com/1741-7015/12/167>



**Estimert insidens av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk  
encefalopati i Norge mellom 2016-2018  
-en registerstudie**

Geir Haakon Hilland og Kjartan Sarheim Anthun

*Geir Haakon Hilland, SINTEF, [geir.hilland@sintef.no](mailto:geir.hilland@sintef.no)*

*Kjartan Sarheim Anthun, SINTEF Helse*

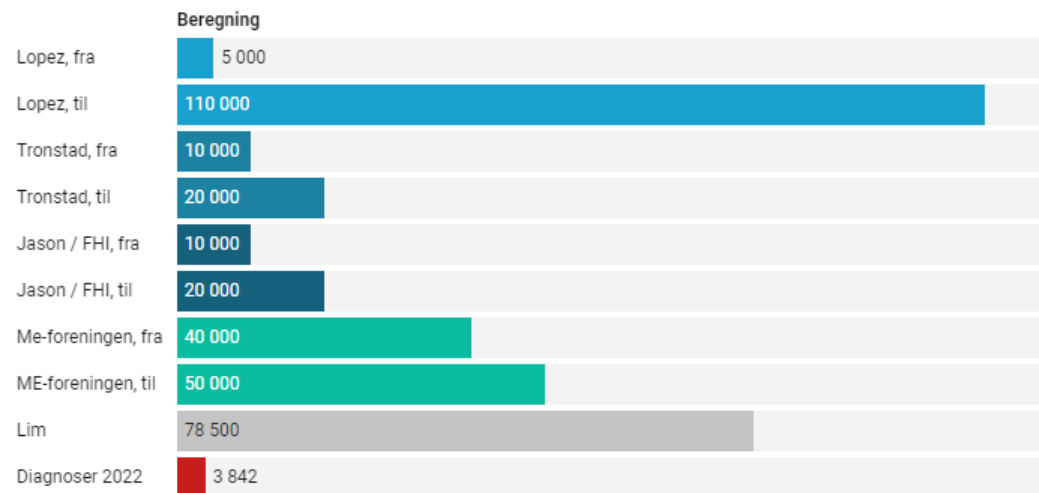
.....Vi finner at 5 556 nye pasienter ble diagnostisert med ME/CFS i perioden 2016-2018. Insidensraten var på 36.1 per 100 000 person-år. Av disse var 4 347 kvinner, som betyr at insidensraten for kvinner relativt til menn var 3.7. Vi finner at forekomsten av ME/CFS varierer med alder, og vi finner to alderstopper i gruppene 15-19 og 35-39 år. Vi finner høyere insidens for den samlede populasjonen, sammenlignet med tidligere norsk forskning.

# Hvor utbredt er CFS/ME?

- En systematisk gjennomgang av prevalens i Europa av CFS/ME fra 1994-2019 viser at prevalensen varierer sterkt basert på diagnosekriterier, studiedesign og populasjoner, der studiene som ble inkludert i metaanalysen indikerer en **prevalens mellom 0.1% og 2.2%**. (Lopez et al., 2020)
- En tilsvarende litteraturgjennomgang; estimert prevalens hele verden viste gj.snitt prevalens på **1,57 %** (Lim et al 2020)

## Beregninger ME i Norge

Beregninger av antall personer med ME i den norske befolkningen - basert på ulike studier.



Grafikk: forskning.no • [Last ned data](#)

# CFS/ME - Norge

- Biomedisinsk forståelse
  - ME-foreningen
  - Enkelte fagmiljøer
- Bio-psyko-sosial forståelse
  - De fleste fagmiljøer i Norge
    - Kompetansetjenesten

# Hva mener vi med bio-psyko-sosial forståelse?


- All sykdom hos mennesket, alle symptomer eksisterer i et samspill mellom biologiske, psykologiske og sosiale faktorer. Det gjelder revmatisme, hjertesykdom, kreft og immunologiske sykdommer.
- - også CFS/ME
- Dette legges til grunn for arbeidet Kompetansetjenesten gjør

- Forskning viser at en rekke biologiske systemer er påvirket ved CFS/ME
  - Immunsystemet
  - HPA-aksen
  - Metabolismen
  - Det autonome nervesystemet
  - «tretthetsnettverk»
- Kroppen har et felles svar på «stress»
  - Infeksjoner, skader, stor kirurgi, store påkjenninger

# En multifaktoriell helhetlig forståelse

- Sårbarhetsfaktorer/disponerende faktorer
- Utløsende faktorer
- Vedlikeholdende faktorer

## The biopsychosocial model in paediatric clinical practice—An interdisciplinary approach to somatic symptom disorders

Stein Førde<sup>1</sup> | Linn Breen Herner<sup>1</sup> | Ingrid B. Helland<sup>2</sup> | Trond H. Diseth<sup>1,3</sup> 





# Hva disponerer for CFS/ME

- Kjønn
  - Kvinner mer utsatt i ungdomsårene og i voksen alder
- Genetisk disposisjon?
  - Tvillingstudier
    - »Concordance 0,55 og 0,19 MZ og DZ
    - »Concordance barn 0,81 og 0,59 MZ og DZ
  - Enkelte HLA-varianter vanligere hos CFS/ME pasienter
  - Clustering av gener kan øke sårbarhet? <https://precisionlife.com/news-and-events/new-study-reveals-first-genetic-links-in-me-cfs-paving-the-way-for-new-diagnostics-and-drugs>
- Alvorlig sykdom/traumer i tidlig alder
- Psykologiske forhold (personlighet)?
- Familiebelastninger
- Sosiale/kulturelle forhold

# Hva utløser CFS/ME?

## –Langvarige infeksjoner

- De fleste relaterer debut til en infeksjon
  - EBV
  - Giardia lamblia
  - Sars-cov2?

## –Vaksiner?

## –Dramatiske livshendelser

- Dødsfall i nær familie
- Mobbing på skolen/arbeidsplassen

## –Kraftige fysiske belastninger

- Ulykker, kirurgi

# Opprettholdende faktorer

- Kan være noe annet enn det som har utløst tilstanden

# CFS/ME

## Hva skyldes det?

Infeksjon?

Immunologiske  
mekanismer?

Autonom dysregulering?

Forstyrret  
metabolisme?

Psykologiske  
faktorer?

Nevroendokrine  
forstyrrelser?

”Tretthetsnettverk”?

# Infeksjon?

- Ulike teorier
  - Persisterende infeksjon?
    - Enterovirus
    - Herpesgruppen
    - Tarmflora
  - Infeksjon som presipiterende faktor hos disponerte?
  - Trigging av autonom dysfunksjon?
  - Reaktivering av virusinfeksjoner?
- Vanskelig å skille protraahert infeksjon fra postinfeksiøs fatigue
  - Overgangen fra "naturlig" postinfeksiøse plager til CFS/ME er ikke klar

# Immunologiske mekanismer?

- Immunsystemet er påvirket ved CFS/ME
  - Ingen klinisk immunsvikt
  - En rekke T-celle abnormaliteter?
  - Dysregulering av B-celler?
  - Endret NK-celle funksjon?
  - Endret cytokinproduksjon?
    - Mange av cytokinene kan gi symptomer på
      - Fatigue, feber, hovne lymfeknuter, muskel- og leddsmerter, søvnforstyrrelser, svekket kognitiv funksjon og påvirket humør.

# Immunologiske mekanismer?

- 30 pasienter (15 rituximab og 15 placebo)
- Fulgt 1 år (primært endepunkt 3 mnd)
- Stor bedring hos 10 i rituximab-gruppen og 2 i placebogruppen 2-7 mnd etter behandling

(Fluge et al PLoS ONE 6(10): e26358  
doi:10.1371/journal.pone0026358)

- "Open-Label Study"
- 29 pas fikk vedlikeholdsbehandling etter 3, 6, 10 og 15 mnd
- 14 god effekt og 4 moderat effekt

(Fluge et al PLoS ONE  
DOI:10.1371/journal.pone.0129898)

- RituxME
- Multisenterstudie med 151 deltakere
- Beh med saltvann eller rituximab i 12 mnd
- Fulgt opp i 12 mnd etter avsluttet behandling
- Ingen effekt

(Fluge et al Annal Int Med

- [doi.org/10.7326/M18-1451](https://doi.org/10.7326/M18-1451))



# Immunologiske mekanismer?

## CycloME

- Åpen studie med 40 deltakere
- Behandling: Seks infusjoner med cyclofosfamid 600-700 mg/m<sup>2</sup> gitt med 4 ukers intervaller
- Oppfølging 18 mnd; utvidet til 4 år
- Resultater: Litt over halvparten viste god respons
- Studien må gjentas som en RCT
  - **Rekeland IG** et al Med (Lausanne). 2020 Apr 29;7:162. doi: 10.3389/fmed.2020.00162. eCollection 2020.





# Vedvarende stressrespons?

*Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom har:*

- Økt sympatisk nerveaktivitet i hvile
- Endret sympatisk respons ved ulike fysiologiske belastninger
- Dette indikerer en **vedvarende kroppslig stressrespons – ”sustained arousal”**
  - Wyller VB, Eriksen HE, Malterud K. *Can sustained arousal explain Chronic Fatigue Syndrome? Behav Brain Funct* 2009; 5: 10.

## NorCapital-studien

- Kan økt sympatikusaktivering og inflammasjon være kompensatoriske mekanismer, siden hemming av disse responsene fører til lavere aktivitet???
- Sulheim et al JAMA Pediatr doi:10.1001/jamapediatrics.2013.4647

## Psykologiske faktorer?

- Komorbide tilstander som
  - Angst
  - Depresjon
  - PTSD
- Personlighet
  - Høye krav til seg selv



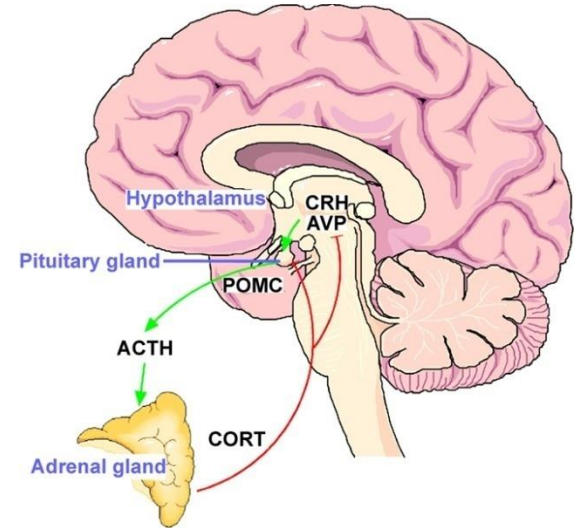
# Nevroendokrine forstyrrelser?

Forstyrrelser i hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA)-aksen

– Årsak eller følgetilstand?

Veksthormon

Renin-angiotensin-aldosteron

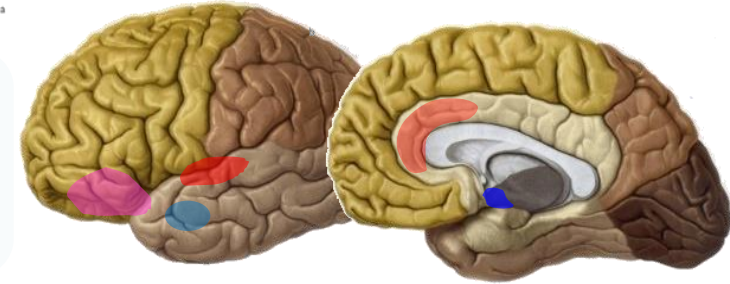


Front. Psychiatry, 18 April 2011 | doi: 10.3389/fpsyt.2011.00016

# "Tretthetsnettverk"?

Evaluering av innsatsen som må til for å nå målet for en aktivitet

Hvor viktig er målet for meg? «cost-benefit», belønning-  
straff SMERTE



Aktivert glia –  
cytokiner  
dannet i CNS?

Andre nettverk  
i hjernebarken

## Tretthetsnettverk

Frykt, angst,  
assosiasjoner,  
depresjon..

Amygdala

Områder uten  
blod-hjernebarriere

Via ryggmargen  
og thalamus

Blodbanen –  
stoffer dannet ved  
inflammasjon

Kjemoreseptorer

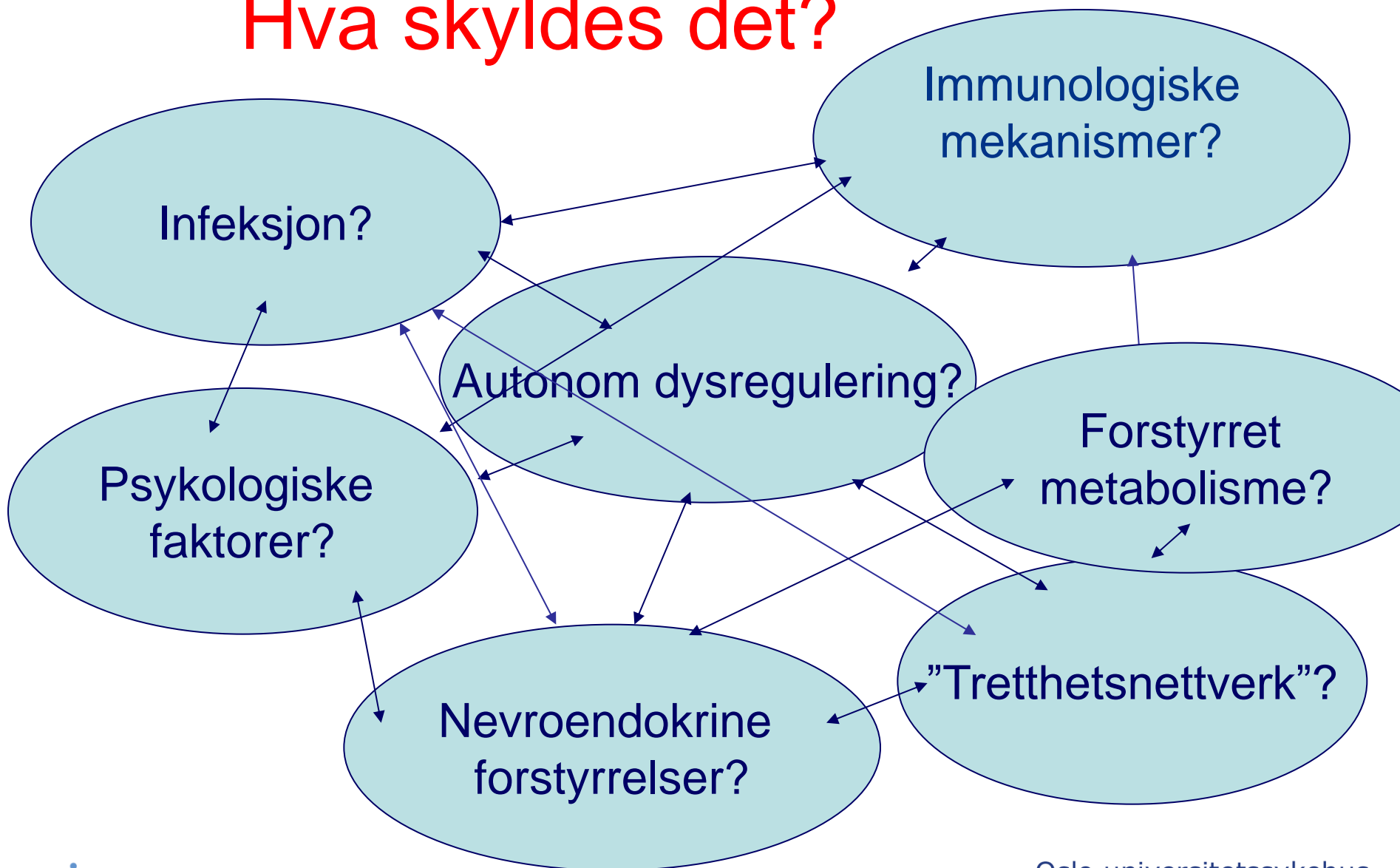
# Forstyrret metabolisme?

- Kan symptomene forklares ut fra en svekket PDH?
  - *Fluge et al JCI Insight. 2016*
  - *doi: 10.1172/jci.insight.89376*
- Samme gruppe har gjort –omics studier og konkluderer:
  - *We suggest that elevated energy strain may result from exertion-triggered tissue hypoxia and lead to systemic metabolic adaptation and compensation. Through various mechanisms, such metabolic dysfunction represents a likely mediator of key symptoms in ME/CFS and possibly a target for supportive intervention.*
  - *Hoel et al JCI Insight 2021*
  - DOI: [10.1172/jci.insight.149217](https://doi.org/10.1172/jci.insight.149217)

—

# CFS/ME

## Hva skyldes det?

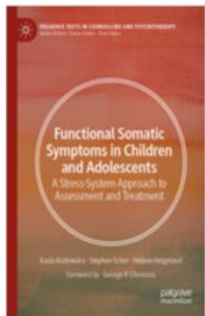


# Pathomechanisms and possible interventions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)

Øystein Fluge,<sup>1,2</sup> Karl J. Tronstad,<sup>3</sup> and Olav Mella<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Oncology and Medical Physics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; <sup>2</sup>Department of Clinical Science and <sup>3</sup>Department of Biomedicine, University of Bergen, Bergen, Norway.

Palgrave Texts in Counselling and Psychotherapy



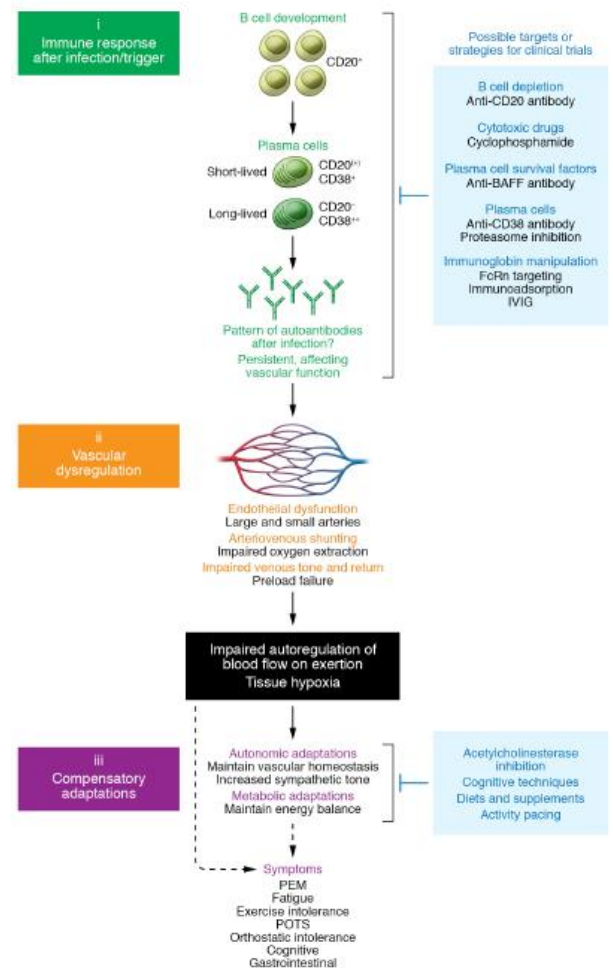
© 2020

Open Access

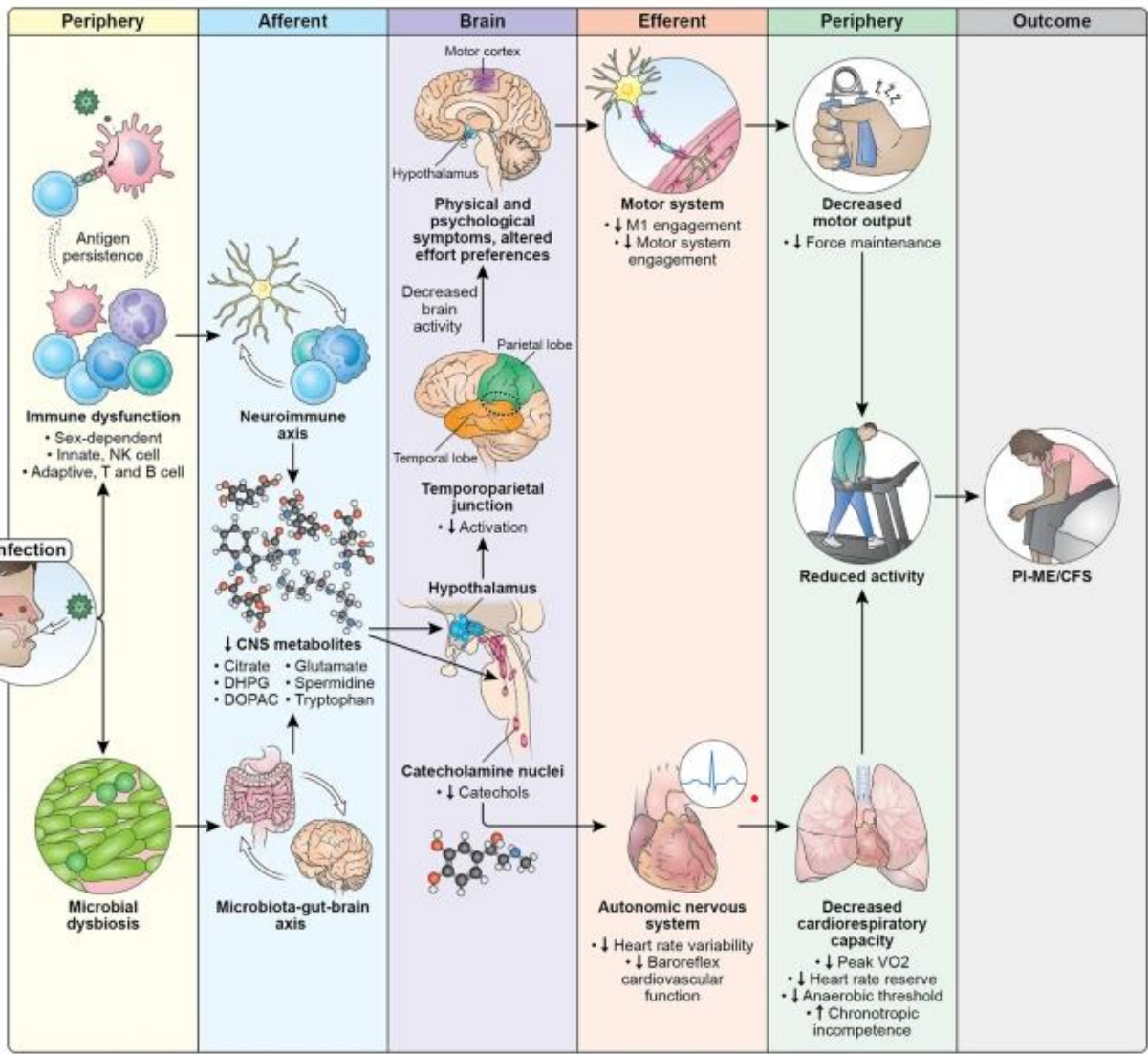
## Functional Somatic Symptoms in Children and Adolescents

A Stress-System Approach to Assessment and Treatment

Authors: **Kozłowska, Kasia, Scher, Stephen, Helgeland, Helene**



**Fig. 10: Pathophysiology of PI-ME/CFS.**



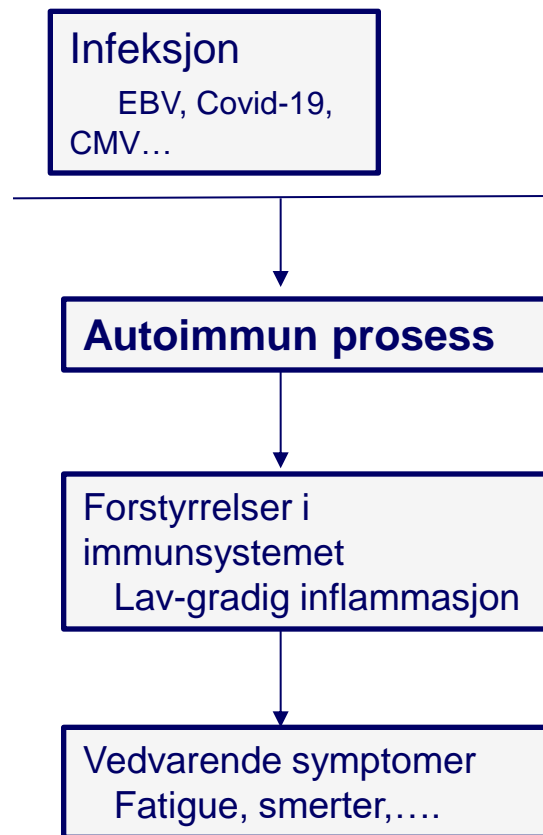
Walitt et al. (2024) Nature Com



# Konkurerende modeller (fritt ett V. Bruun Wyller)

## Biomedisinsk modell

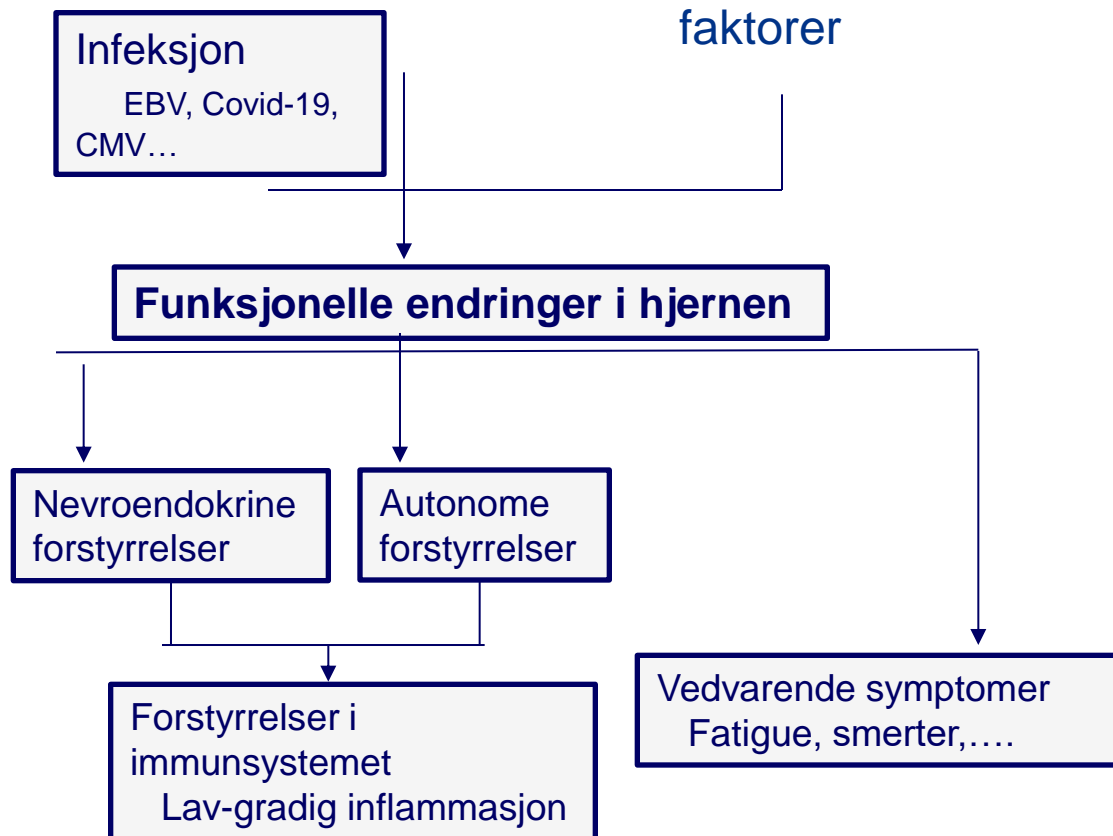
- Genetikk/epigenetikk



## Biopsykososial modell

Genetikk/epigenetikk

Psykososiale faktorer



Research Article

# Chronic fatigue syndromes: real illnesses that people can recover from

The Oslo Chronic Fatigue Consortium, Tomas Nordheim Alme, Anna Andreasson, Tarjei Tørre Asprusten, Anne Karen Bakken, Michael BJ Beadsworth, ...show all

Received 17 Feb 2023, Accepted 07 Jul 2023, Published online: 23 Sep 2023

🗨️ Cite this article [📄 https://doi.org/10.1080/02813432.2023.2235609](https://doi.org/10.1080/02813432.2023.2235609)



Prof Silje Reme, UiO

## Symptoms are both real and generated by the brain

This new perspective views the symptoms of these fatigue related conditions as real. These symptoms, like all perceptions, arise from synchronized activity of complex neural networks in the brain. Whilst such activity may be driven by signals arising in the tissues of the body, it may occur without such signals [22]. The experience of pain, for example, can arise from expectations based on prior experience, without any neuronal input from peripheral sense organs and influenced by the interplay of biological, psychological, and social factors [23–26].

# Oppsummering

- Langvarig utmattelse uten kjent årsak, inkl CFS/ME er ingen ny sykdom
- En rekke forklaringsmodeller har vært lansert
- Vi vet i økende grad hva som skjer i kroppen
- Fortsatt mange ubesvarte spørsmål

