

# Kronisk utmattelsessyndrom (CFS/ME) hos barn og unge

*Vegard Bruun Wyller*

Barnelege, førsteamanuensis dr. med.  
Enhet for kronisk utmattelsessyndrom  
([www.oslo-universitetssykehus.no/me](http://www.oslo-universitetssykehus.no/me))

OUS Rikshospitalet

## ***Birger (14 år)***

Skoleflink, pliktoppfyllende gutt. Aktiv orienteringsløper.

Vedvarende følelse av kraftig utmattelse i etterkant av en skoletur til Auschwitz, der han også hadde en langvarig, influensaliknende sykdom

Innsøvningsvansker

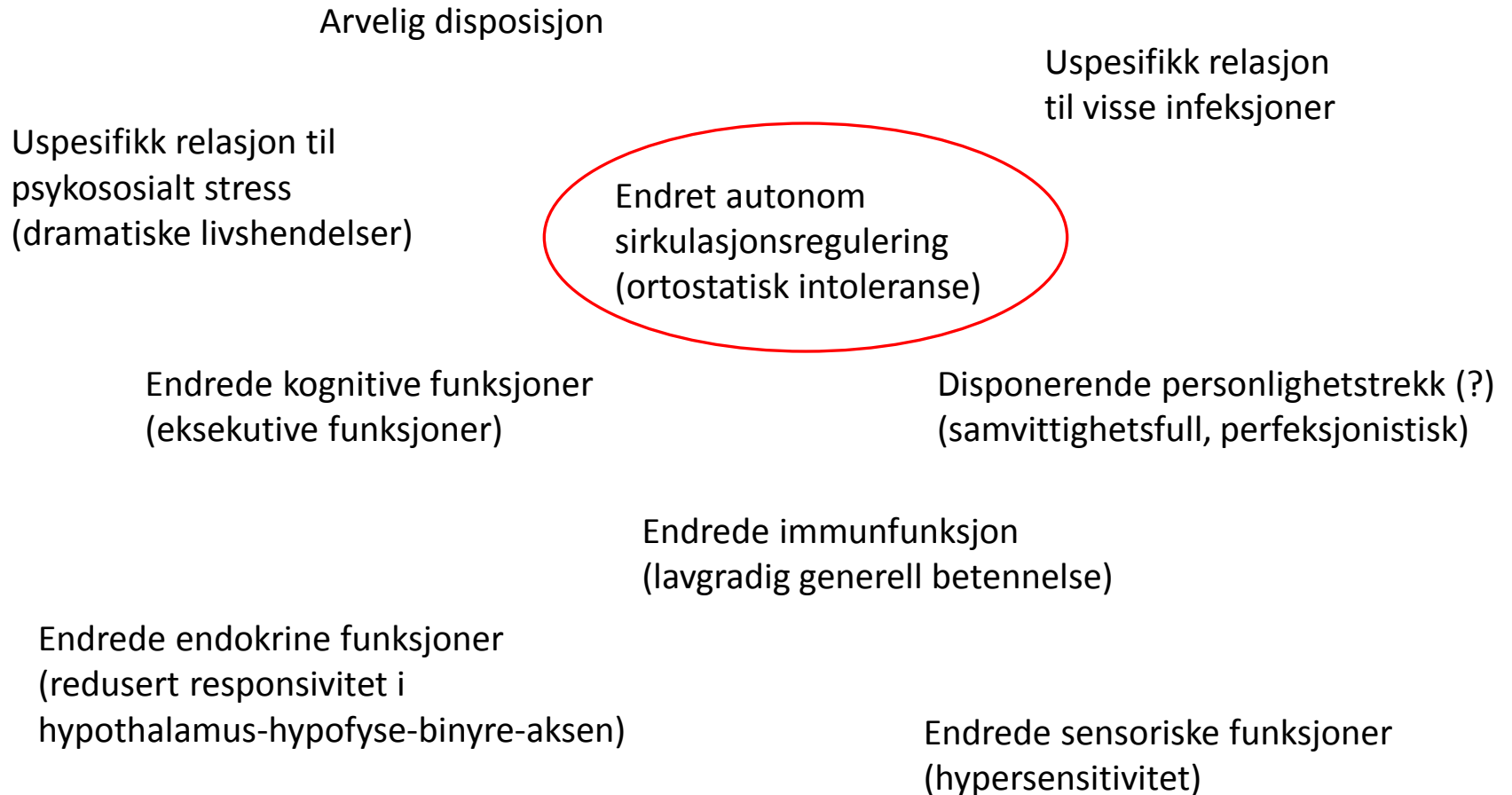
Vekslende varme og kuldefølelse

Hodepine, svelgsmerter

Hjemmeundervisning 1 gang pr. uke. Går 100 meter tur med hunden daglig. Mye TV-titting.

# Bakgrunn

## *Sykdomsmekanismer – hva vet vi?*

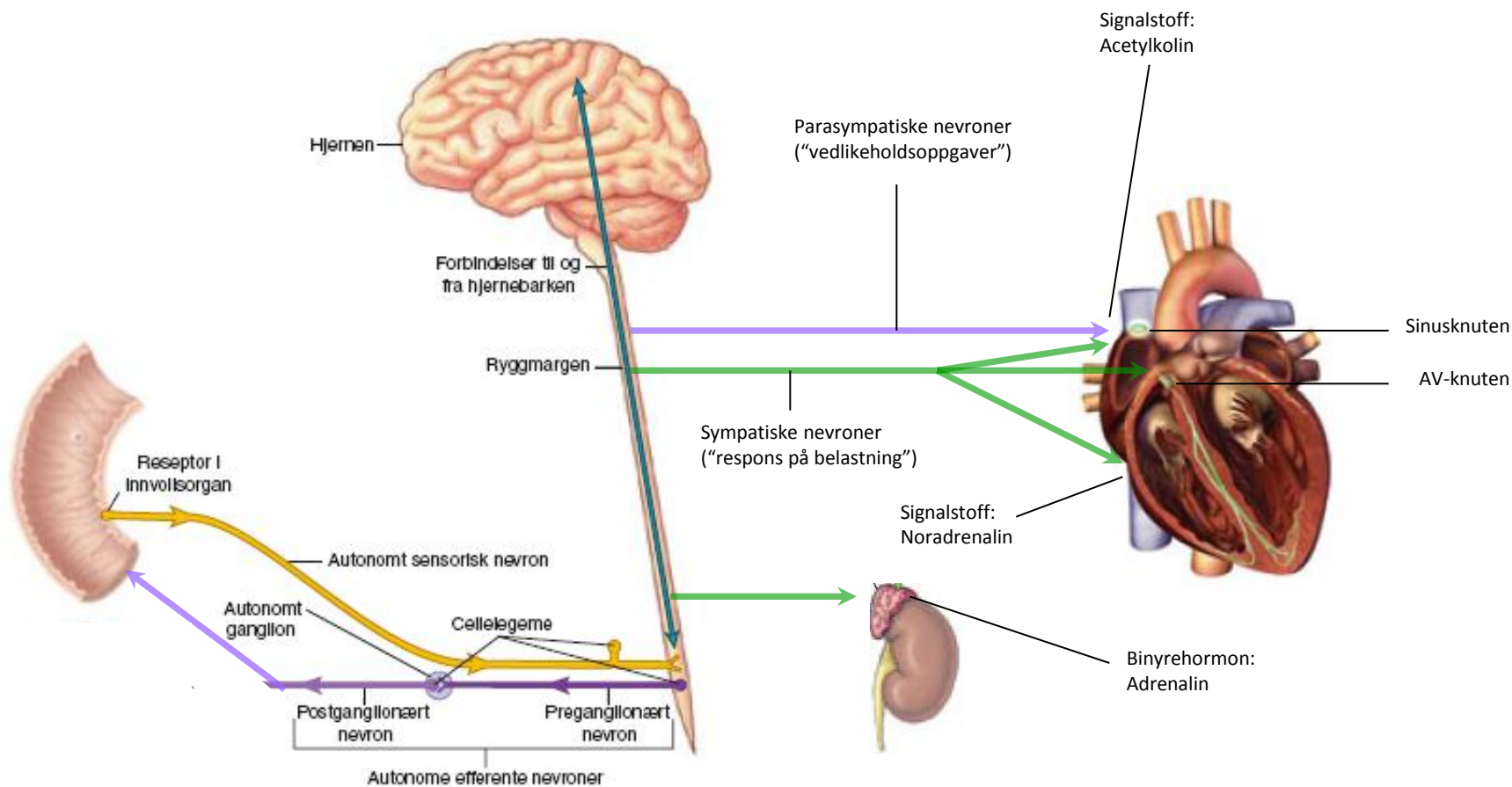


## *Tidligere forskningsprosjekt – utgangspunkt*

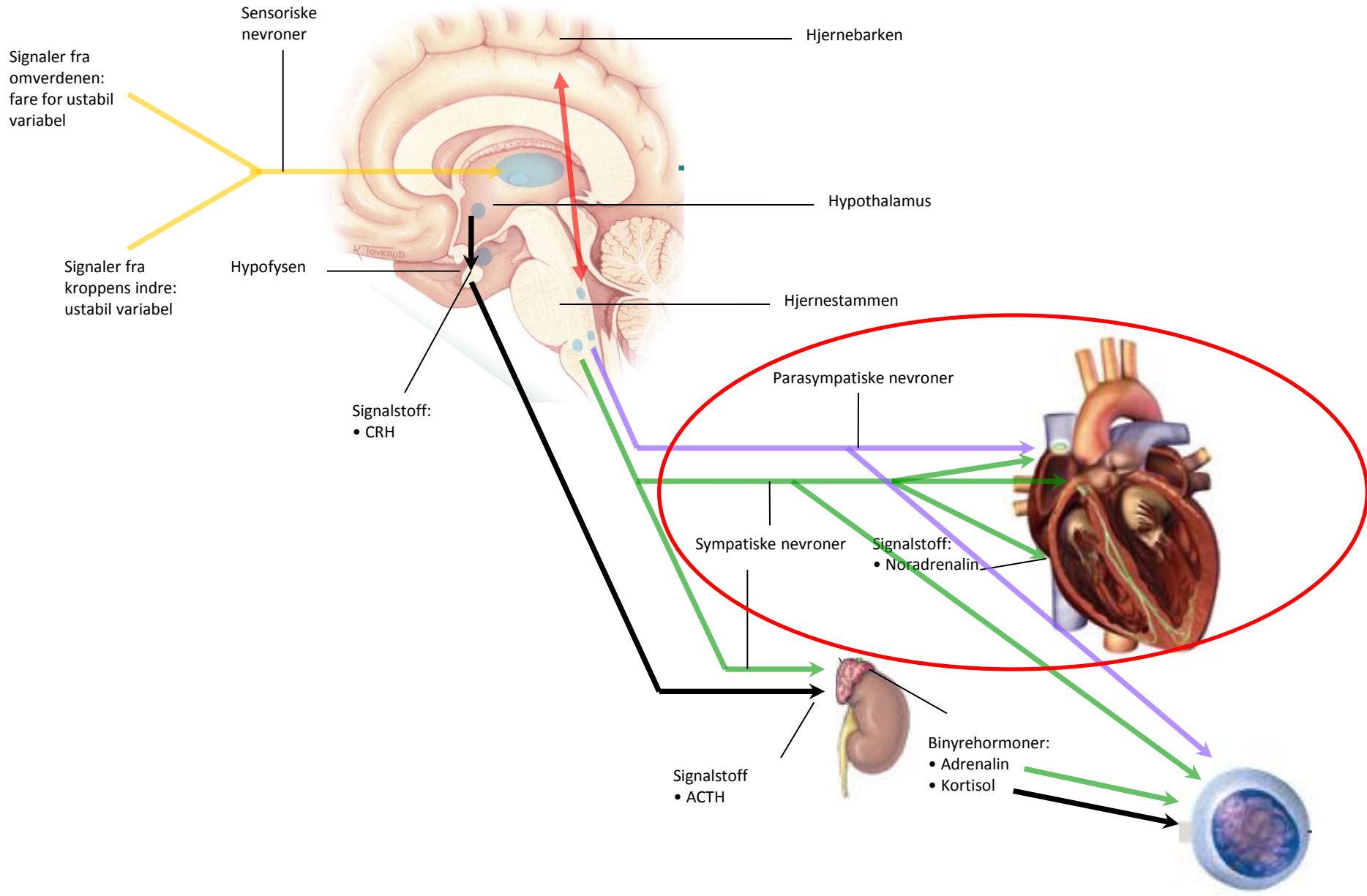
### **Hypotese**

Kronisk utmattelsessyndrom er forbundet med endringer i sirkulasjonsreguleringen, noe som må skyldes endret aktivitet i det autonome nervesystemet

# Det autonome nervesystemet

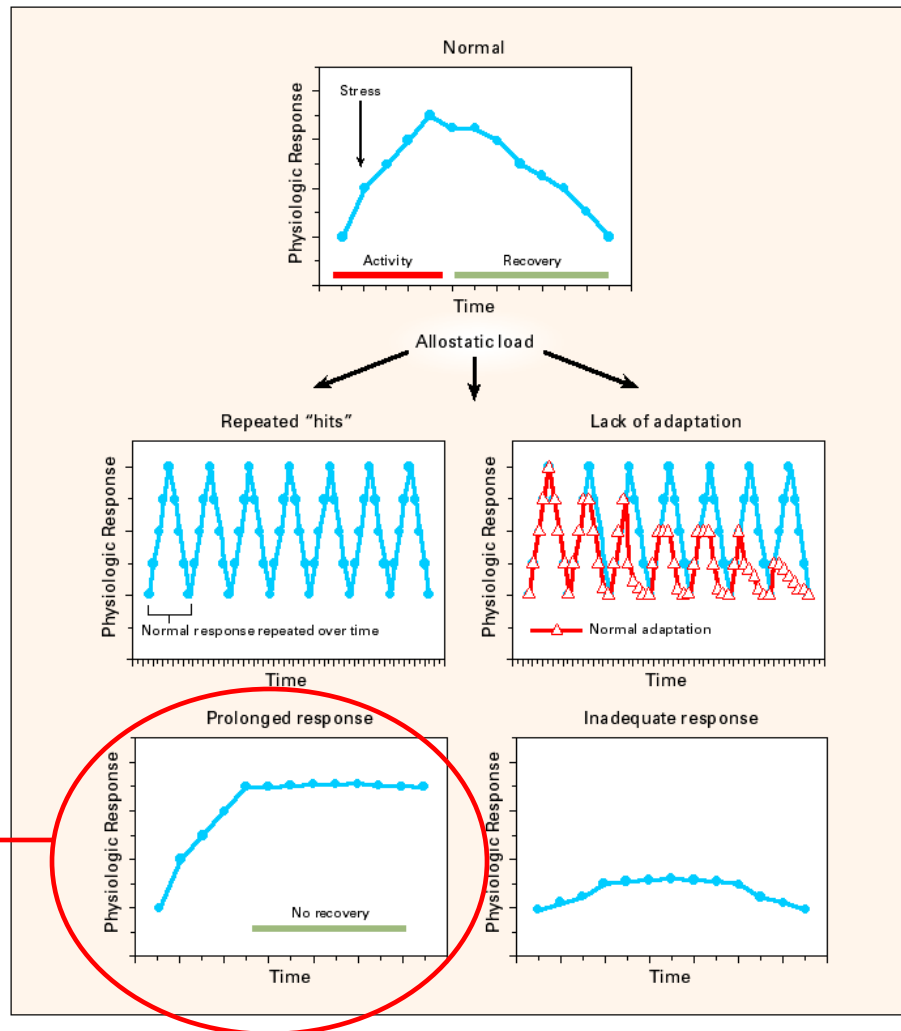


# Hovedtrekk i stressresponsen



# Stressresponser og sykdom

- Normale responser er nødvendig for å unngå sykdom
- Unormale responser kan forårsake sykdom



"Sustained arousal"  
Vedvarende stress-  
responser

## Tidligere forskningsprosjekt – resultater

---

### Hvileverdier (gjennomsnitt)

---

	<i>Kontroller</i>	<i>Pasienter</i>
Hjertefrekvens (slag/min)	65.7	75.8
Middelblodtrykk (mm Hg)	80.3	84.6
Slagvolum (indekstert) (ml/m <sup>2</sup> )	41.3	37.4
Total perifer motstand (indekstert) (mm Hg/l/min/m <sup>2</sup> )	11.1	11.6
Noradrenalin (plasma) (pmol/L)	1265	1664
Adrenalin (plasma) (pmol/L)	171	229

---

Røde tall: p<0.05

• Wyller VB, Due R, Saul JP, Amlie JP, Thaulow E. Usefulness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls. *Am J Cardiol* 2007; 99: 997-1001.

• Wyller VB, Godang K, Mørkrid L, Saul JP, Thaulow E, Walløe L. Abnormal thermoregulatory responses in adolescents with chronic fatigue syndrome: relation to clinical symptoms. *Pediatrics*, in press.



## Oppsummering - tidligere forskning

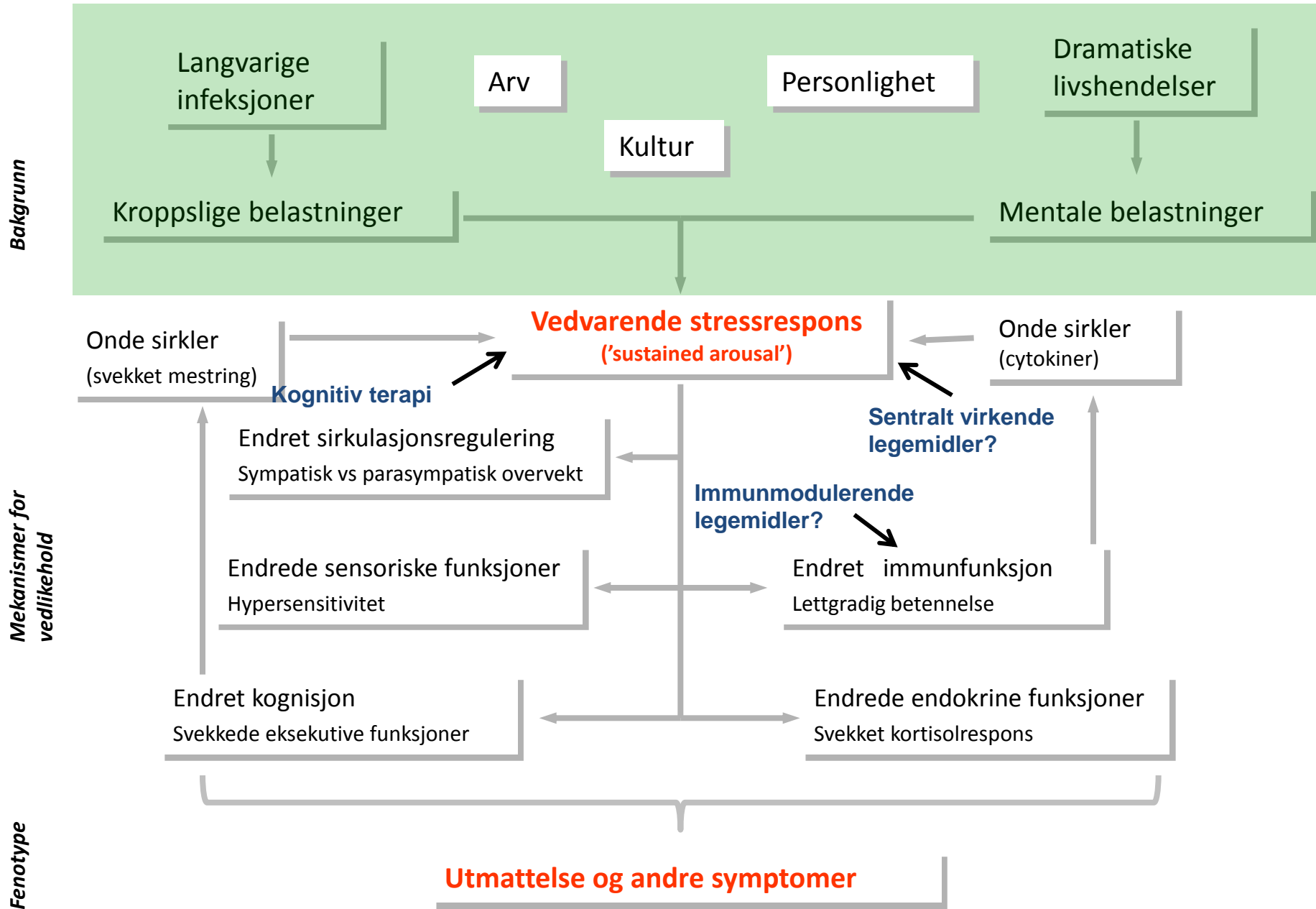
Pasienter med CFS/ME har:

- Økt sympatisk nerveaktivitet og økt adrenalinutskillelse i hvile
- Endret sympatisk nerveaktivitet ved ulike belastninger

## Fortolkning

CFS/ME kjennetegnes av "sustained arousal" – eller vedvarende stressrespons

# Modell for vedvarende stressrespons ved CFS/ME



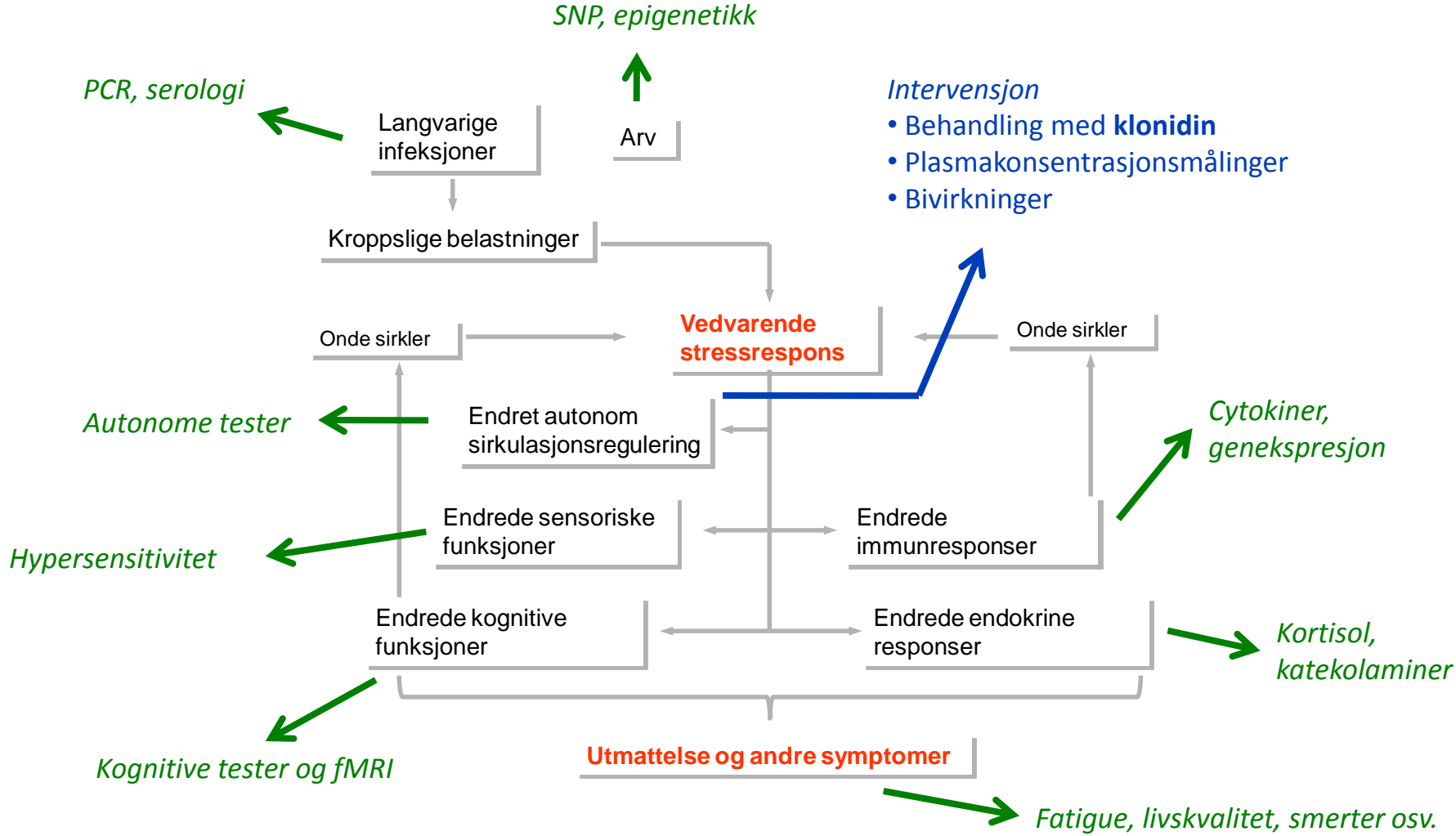
# Pågående studie



# NorCAPITAL

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

# Problemstillinger NorCAPITAL



# Klonidin ved CFS/ME – teoretiske overveielser

Klonidin er agonist til hemmende, presynaptiske  $\alpha_2$ -adrenerge reseptorer i CNS

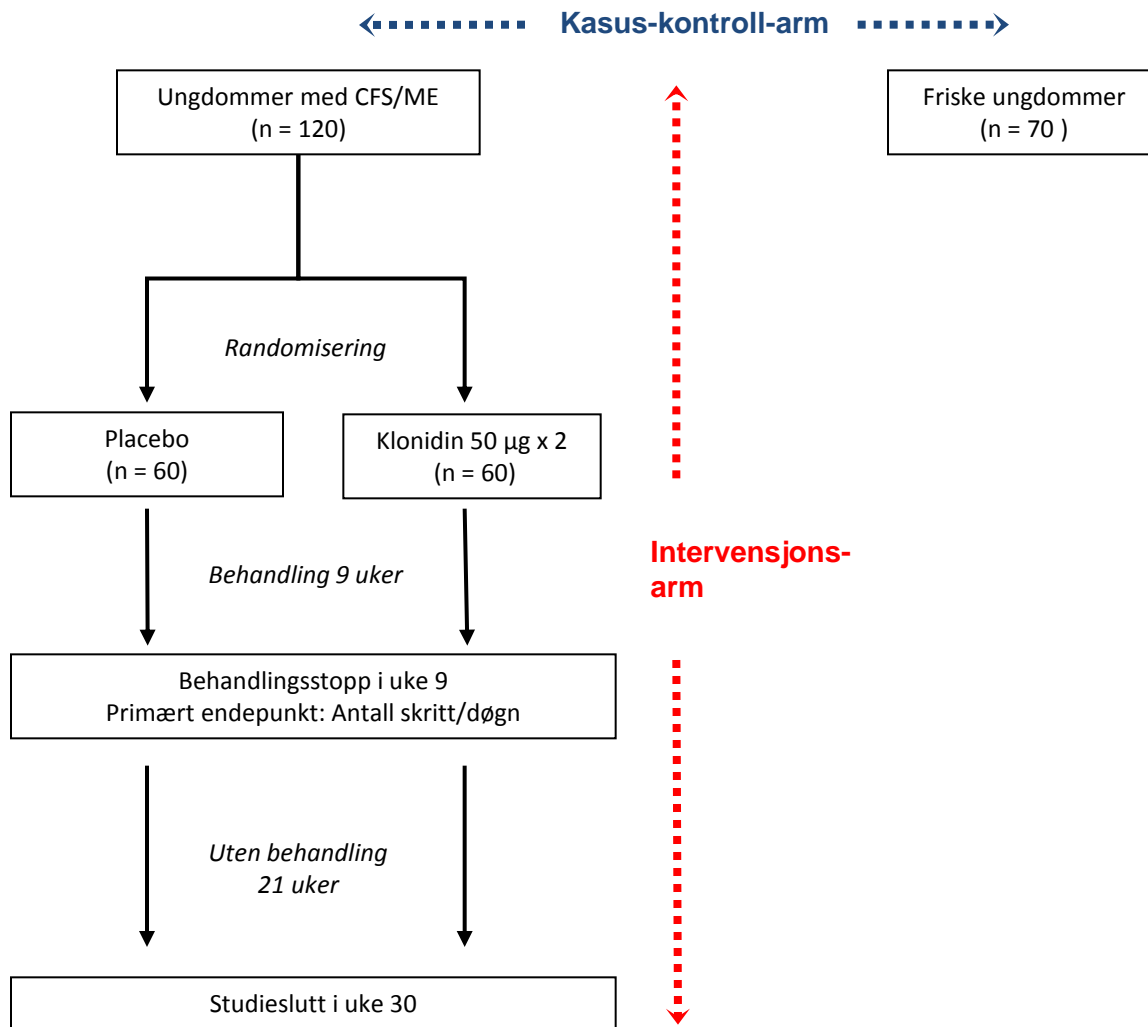
Klonidin...

- Hemmer sympatisk nerveaktivitet – senker blodtrykket
- Stimulerer parasympatisk nerveaktivitet
- Bedrer kognitive funksjoner – bl.a. ved AD/HD
- Virker lett betennelsesdempende
- Virker lett smertestillende – adjuvans ved anestesi

Gunstig bivirkningsprofil i lave doser

# Overordnet design NorCAPITAL

**April 2012:**  
**Inklusjon fullført**



**Juni 2012:**  
**Ca. 90 fullført**

**Siste pasient til siste kontroll:**  
**1/11-2012**

# Preliminære resultater

## A. Symptomer

---

### Fatigue og funksjon. Gjennomsnitt

---

	CFS-pasienter	Friske	p-verdi
FSS score (1 - 7)	6.1	1.9	0.000
FDI score (0 - 4)	1.6	0.1	0.000

---

### *Konklusjon:*

- *Betydelig symptombelastning (fatigue, smerter, kognisjon osv)*
- *Betydelig funksjonstap*

## B. Mikrobiologi

	CFS/ME						Friske					
	Negativ		Positiv		Gråsone		Negativ		Positiv		Gråsone	
B_EBV_PCR	88	97.8	1	1.1	1	1.1	24	100.0	0	0.0	0	0.0
B_CMV_PCR	90	100.0	0	0.0	0	0.0	24	100.0	0	0.0	0	0.0
B_HHV6_PCR	86	96.6	0	0.0	3	3.4	20	87.0	3	13.0	0	0.0
B_Enterovir_PCR	88	100.0	0	0.0	0	0.0	23	100.0	0	0.0	0	0.0
B_ParvoVir_PCR	86	97.7	2	2.3	0	0.0	21	91.3	2	8.7	0	0.0
B_adenovirus_PCR1	88	100.0	0	0.0	0	0.0	22	95.7	0	0.0	1	4.3
S_EBV_antiEBNA	41	48.2	36	42.4	8	9.4	12	50.0	10	41.7	2	8.3
S_EBV_IgMVCA	60	90.9	1	1.5	5	7.6	19	100.0	0	0.0	0	0.0
S_EBV_IgGVCA	<b>29</b>	<b>43.9</b>	<b>21</b>	<b>31.8</b>	<b>16</b>	<b>24.2</b>	<b>12</b>	<b>63.2</b>	<b>4</b>	<b>21.1</b>	<b>3</b>	<b>15.8</b>
S_CMV_IgM	87	98.9	0	0.0	1	1.1	23	95.8	0	0.0	1	4.2
S_CMV_IgG	46	51.7	42	47.2	1	1.1	10	41.7	13	54.2	1	4.2
S_ParvoVir_IgM	85	95.5	2	2.2	2	2.2	24	100.0	0	0.0	0	0.0
S_ParvoVir_IgG	44	49.4	40	44.9	5	5.6	12	50.0	10	41.7	2	8.3
S_Mycopl_IgM	59	72.0	6	7.3	17	20.7	19	82.6	1	4.3	3	13.0
S_Myopl_IgG	<b>7</b>	<b>63.6</b>	4	36.4	0	0.0	<b>0</b>	<b>0.0</b>	1	100.0	0	0.0

*Konklusjon: Ingen åpenbare forskjeller mellom pasienter og friske*



## C. Immunologi

	<i>CFS/ME</i>	<i>Friske</i>	<i>p-verdi</i>
B_Hb_gdl	13.44	13.39	0.872
B_Levk_mrd	5.96	5.92	0.889
B_TRC_mrd	287.75	279.15	0.609
B_NeutGr_mrd	3.00	3.09	0.731
B_Lymfo_mrd	2.27	2.11	0.228
B_Mono_mrd	0.50	0.51	0.965
B_Eosin_mrd	0.17	0.18	0.622
B_Baso_mrd	0.02	0.02	0.713
P_Na_mmoll	141.63	141.15	0.290
P_Kal_mmoll	<b>3.84</b>	<b>3.95</b>	<b>0.029</b>
P_Kreat_mimoll	55.77	58.05	0.345
P_CRP_mgL	<b>1.63</b>	<b>0.81</b>	<b>0.020</b>
P_ALAT_UL	<b>17.33</b>	<b>13.25</b>	<b>0.002</b>
P_GT_UL	<b>16.03</b>	<b>13.00</b>	<b>0.010</b>
P_Album_gL	44.86	44.40	0.383

*Konklusjon: Lettgradig generell betennelsesrespons ved CFS/ME?*

## D. Sensorisk funksjon

---

### Algometertest. Gjennomsnitt

---

	<i>CFS/ME</i>	<i>Friske</i>	<i>p-verdi</i>
NeglVe (N)	17.7	27.8	0.000
NeglHø (N)	19.2	30.3	0.000
TrapVe (N)	15.1	21.5	0.001
TrapHø (N)	15.6	24.5	0.000
SupraVe (N)	16.9	25.1	0.001
SupraHø (N)	17.1	27.7	0.000

---

*Konklusjon:*

- *Generalisert sensorisk hypersensitivitet?*

## E. Kognitive tester

WISC (Wechsler Intelligence Scale for Children), arbeidsminne. Gjennomsnitt

	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske</i>	<i>p-verdi</i>
Tallhukommelse, forlengs	8,4 (8,0 – 8,8)	9,8 (8,9 – 10,6)	0,004
Tallhukommelse, baklengs	5,9 (5,5 – 6,3)	7,2 (6,3 – 8,1)	0,008

**D-KEFS (Delis-Kaplan Executive Function System), color-word interference (stroop-test).  
Gjennomsnitt**

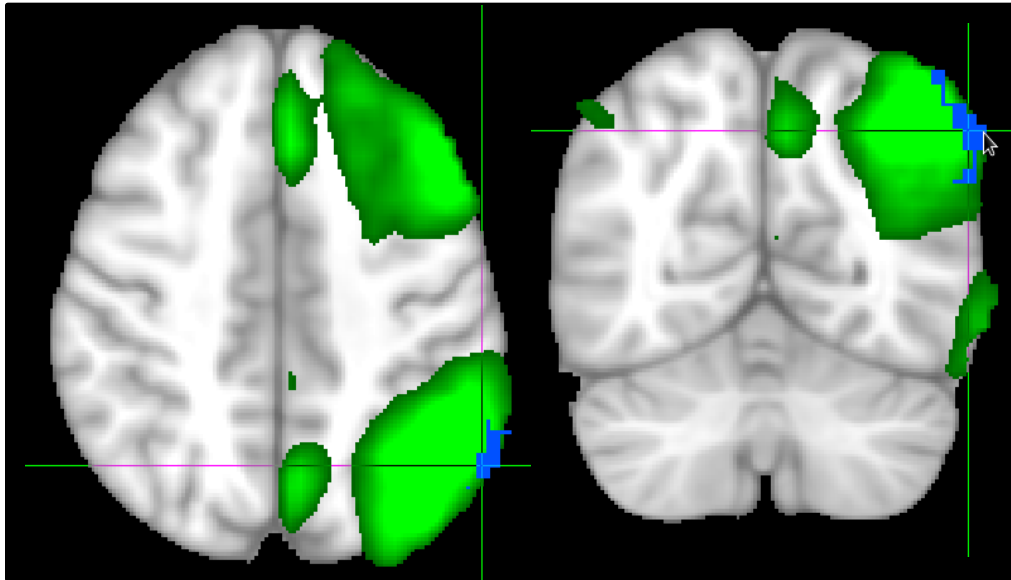
	<i>CFS-pasienter</i>	<i>Friske</i>	<i>p-verdi</i>
D-KEFS 1 (tid i s)	34,9 (33,5 – 36,4)	31,8 (29,2 – 34,4)	0,038
D-KEFS 2 (tid i s)	26,7 (25,4 – 28)	23,6 (21,7 – 25,4)	0,006
D-KEFS 3 (tid i s)	59,7 (56,8 – 62,7)	53,6 (48,5 – 58,7)	0,038

**Konklusjon:**

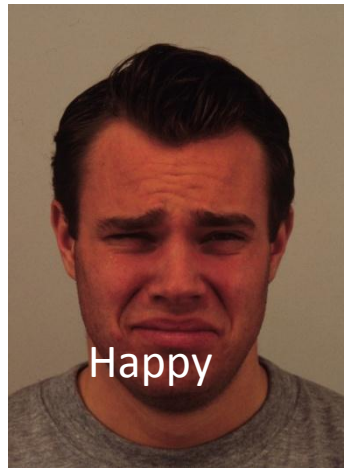
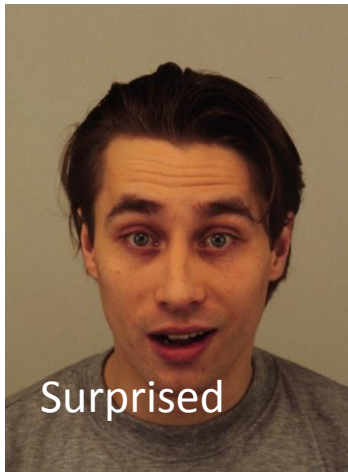
- *Dårligere arbeidsminne og mental fleksibilitet -> svekkede eksekutive funksjoner - > endrede frontallappsfunksjoner?*

## F. fMRI av hjernen

Forskjeller pasienter/friske i hvile



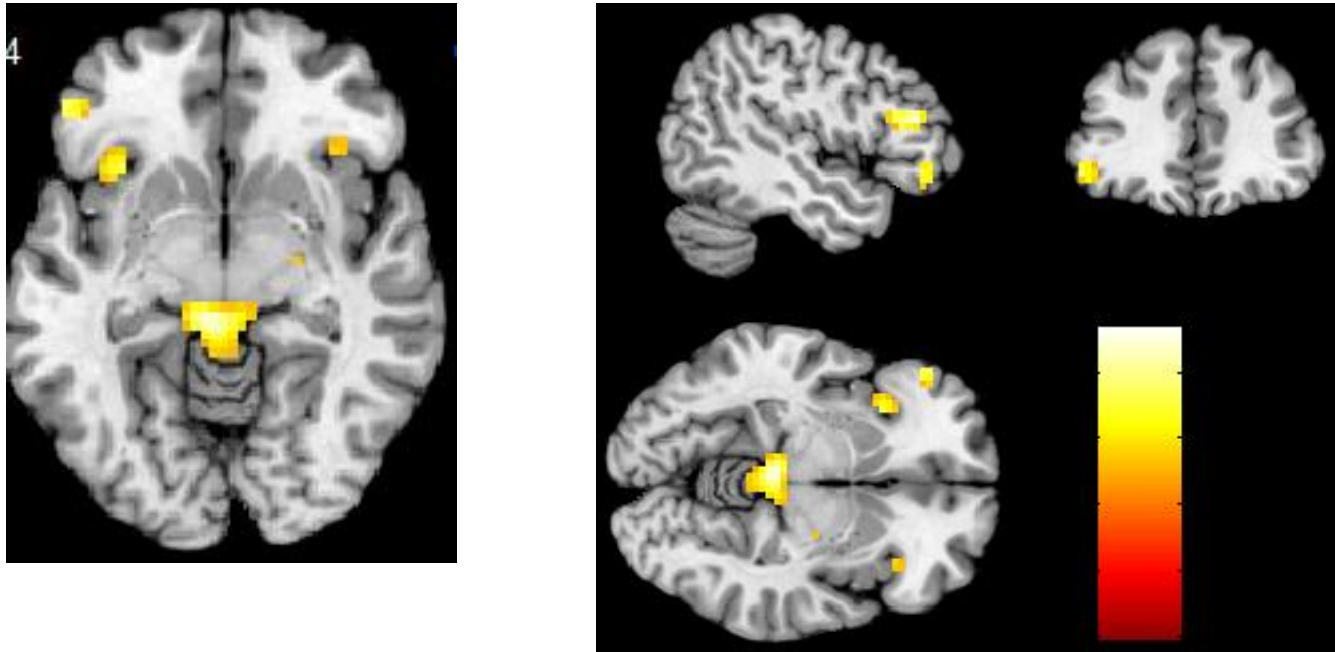
## Emosjonell Stroop-test



### Instruksjon

- Si hva ansiktsuttrykket viser
- Overse den tekstlige beskrivelsen

## Forskjeller pasienter/friske ved emosjonell stroop



### Konklusjon:

- *Fronto-parietal overaktivitet i hvile - > passer med endrede oppmerksomhetsfunksjoner*
- *Endret aktivitet i insula og prefrontalt ved emosjonell stroop - > passer med endrede eksekutive funksjoner og endret interoepsjon*
- *Endret hjernestammeaktivitet ved emosjonell stroop -> passer med endrede stressresponser*