

Ny norsk oversigt over forskning i PEM

Af Ole Michael Jensen

Det norske Folkehelseinstitut har lavet en oversigt over videnskabelige artikler, der handler om PEM, det symptom, som alle ME-patienter kender alt for godt, og som på dansk kan oversættes til aktivitetsudløst udmattelse og symptomforværring. I denne oversigtsartikel trækkes de mest interessante og typisk nyere artikler frem fra den norske artikeloversigt ordnet efter, om de handler om definition, årsag, fysiologi, diagnostik eller andet.

PEM (Post-Exertional Malaise) er kernesymptomet hos alle, der lider af ME. Det opstår, som ordet siger, efter fysisk og mental aktivitet; men i modsætning til andre former for fysisk udmattelse kommer PEM med forsinkelse, gerne 24 timer eller mere efter fysik og mental aktivitet.

Oversigt over 352 artikler

Den norske oversigt "Anstrengelsesudløst sygdomsfølelse/symptomforværring (PEM)" [0] refererer til 352 videnskabelige artikler, hvor PEM indgår. De ældste artikler går tilbage til 1990'erne.

Der har været forsket i PEM lige så længe, der har været noget, som hed Kronisk Træthedssyndrom (CFS). Ja, det har nærmest været identisk med ME/CFS.

PEM-symptomet har været kendt altid og har bestået uafhængig af den måde, man har defineret det på, og uafhængig af de kriterier, der gennem tiden har været lagt til grund for opfattelsen af, hvad Kronisk Træthedssyndrom og siden ME er for en sygdom.

Dette gælder også de nye kriterier, de såkaldte konsensuskriterier, som anbefaler, at man bruger betegnelsen Myalgic Encephalomyelitis (ME) frem for Kronisk Træthedssyndrom (CFS). Forskere verden over fastholder dog betegnelsen CFS, men supplerer stadig oftere med betegnelsen ME.

De videnskabelige artikler i den norske oversigt er ordnet efter emne, subsidiært alder. De nyeste står først. De fleste artikler handler om fysiologi (47). Dernæst kommer diagnostik (33) og behandling (31). Når det kommer til årsagen, er der dels artikler, der ser direkte på årsagen til PEM (13), dels artikler der ser årsagen til PEM, som en udløber til ME/CFS (19).

Definition på PEM

Ser vi først på, hvordan PEM defineres, er der en artikel, som skiller sig ud ved at hævde, at PEM dækker over to symptomer: generel udmattelse (full-body fatigue) og specifik muskel-udmattelse (muscle-specific fatigue). Ellers er der generel enighed om, at muskelsmerter, hævede kirtler og hjernetåger er fælles for PEM; men så hører enigheden op.

En nærmere læsning viser, at forskerne er uenige om, hvilke andre symptomer der skal regnes med i definitionen af PEM. Deres uenighed afhænger af, hvilke kriterier der i den enkelte artikel lægges til grund for at udpege patienter med PEM. Uenigheden bunder i, hvilke kriterier der lægges til

grund for diagnosen ME/CFS; fx Fokuda-kriterierne, de canadiske kriterier, de internationale kriterier osv.

Årsagen til PEM

I mange artikler mener forskere at have fundet årsagen til PEM. Der er én artikel, som skiller sig ud fra de andre ved at påstå, at årsagen er overtræning. Man ser det ved, at kvindelige atleter kan rammes af PEM. For dem er der naturligvis tale om et ekstremt aktivitetsniveau. Men en kombination af hård træning og stress kan føre til dannelse af så mange ustabile stoffer i kroppen (frie radikaler), at det får immunsystemet til at overreagere og udløse PEM [2], forklarer artiklen.

Artiklen er interessant, idet man kan hævde, at ME-patienter blot overtræner, hvad der jo kan være rigtigt set i lyset af, at ME-patienter meget hurtigt overskrider deres formåen. Idrætsatleter med ME bliver behandlet med omega-3 fedtsyrer.

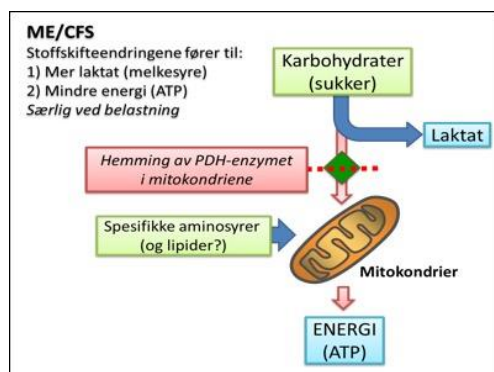
De fleste andre artikler, som kommer ind på årsagen, nævner, at PEM er en dysfunktion i det centrale nervesystem (CNS). Et hold belgiske forskere [3] siger direkte med overskriften "CNS dysfunctions explain exercise intolerance", hvad de mener, er årsagen, nemlig at centralnervesystemets dysfunktioner forklarer trænings-intolerancen.

En artikel, der ikke er kommet med i den norske oversigt, medtages her, idet den mere specifikt hævder, at ME/-CFS-patienter lider af "kronotropisk intolerance", hvilket betyder, at hjerterytmen er for lang tid om at komme op i frekvens ved fysisk aktivitet. [4].

Årsagen til ME/CFS – og PEM

I andre artikler mener man at have fundet årsagen til PEM som årsag til ME/CFS. Inden for denne 'skole' mener man med andre ord, at der ikke er en selvstændig årsag til PEM. Mest citeret er forskerne Mella og Fluges artikel [4], med Karl J. Tronstad som hovedforfatter. De er forskerne bag Rituximab-forsøgene. De mener at have fundet ud af, at det handler om stofskifteproblemer. Ved at studere stofskifteprofiler hos ME-patienter, især hvad aminosyrer angår, har de fundet frem til, at kvinder med ME har en profil, som mere end antyder, at der er en fejl i energiproduktionen i mitokondrierne.

Nyt fra forskningsfronten redegjorde for hypotesen allerede i ME nyt nr. 1 2017. Det handler om stoffet, der med et langt ord hedder Pyruvatdehydrogenase (PDH), der er fællesbetegnelsen for et enzymkompleks i mitokondriet bestående af tre enzymer, hvis formål er at få citronsyrecyklussen til at fungere og give ophav til dannelsen af ATP. Hæmmes tilførslen af PHD, produceres tilsvarende mindre energi.



Hæmningen af PHD-enzymet, der er afgørende for få citronsyreacyklussen i mitokondrierne til at fungere og danne energi (ATP) (Norsk illustration fra ME Nyt nr.1 2017).

Den nyeste artikel i oversigten er skrevet af Jonas Blomberg, som via et samlet modelstudie er nået frem til, at der er tale om en infektionsudløst autoimmun reaktion. Dette gælder ME/CFS og dermed også ME/CFS-patienter med PEM.

Fysiologien og PEM

Oversigtens afsnit om PEM-fysiologi er delt op i oversigtsartikler og primær-artikler. Den seneste blandt oversigtsartiklerne er en artikel fra Kamaroff m.fl. [7]. Den fastslår, at de mange biologiske abnormiteter, der på det seneste er fundet, gør, at det nu må være slut med at gøre ME/CFS til en kontroversiel sygdom, alene baseret på subjektive patientoplevelser. Oversigtsartiklen henviser til fund inden for neuro-billeddannelse, blodplasma-markører, energimetabolisme og mitokondrielle funktioner, alt sammen "objektive" beviser, som forfatterne skriver.

Dette bekræftes i rækken af primær-artikler, der følger efter, fx en helt ny artikel af Nguyen T m.fl. [8], der har fundet reduceret glukoseomsætning i naturlige dræberceller hos ME/CFS-patienter. Der er også en interessant artikel af McManimen SL og Jason LA [9], der viser, at man alene gennem en konditest kan gruppere ME/CFS-patienter efter om, de er ramt af en mild form for PEM eller en mere invaliderende form.

Den norske oversigt indeholder også de efterhånden klassiske artikler af henholdsvis Shukla (10) og Clark [11], hvor den første påviser, at øget fysisk aktivitet kan spores i mavetarmfloraen. Den anden påviser, at øget fysisk aktivitet kan aflæses i en såkaldt cytokin-respons.

Simple blodprøve test på vej?

Problemet ved mange af de opregnede PEM-fysiologi-artikler er, at de objektive beviser, man finder frem til, udspringer af mere eller mindre avancerede laboratorietest. Der savnes stadig en test baseret på en simpel blodprøve.

Men måske er der lys forude. Et amerikansk hold af forskere har med en ny målemetode opdaget, at ME/CFS-patienters røde blodlegemer er mindre elastiske og tit større end gennemsnittet. Fundet er helt nyt [12] og ikke med i den norske PEM-oversigt; men epokegørende, fordi en analyse af de røde blodlegemers størrelse er nem og billig at udføre. Læs mere om opdagelsen under Nyt fra forskningsfronten.

Diagnostik og behandling af PEM

Endelig indeholder den norske oversigt en række artikler om diagnostik og behandling af PEM. Vi finder de kendte artikler, der er for og imod kognitiv adfærdsterapi (CBT) og gradueret træning (GET). En videnskabelig artikel af Twisk og Maes [13] skærer igennem ved at dokumentere, at brug af GET og CBT hverken virker eller rummer noget evidens-baseret bevis på at fungere, og hvad værre er: Potentielt kan de skade ME/CFS-patienter.

Ellers er det begrænset, hvad der - trods det store antal artikler - er om behandling. De kan som regel alle påvise en positiv effekt af en eller anden behandling; men sjældent overbevisende, og altid er der tale om lindrende virkning på PEM-symptomerne. Der er flere artikler om "pacing" og diverse kosttilskud, men heller ikke her kan der påvises nogen overbevisende effekt.

Referencer

- [0] Kirkehei I, Larun, L (2019): Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse/symptomforverring (PEM): Systematisk litteratursøk. Folkehelseinstituttet, Oslo.
- [1] McManimen et al. (2016) Deconstructing postexertional malaise: An exploratory factor analysis. Journal
- [2] Benson L, Mushtaq S. (2015). Dietary supplementation with n-3 fatty acids (n-3 FA) for 4 weeks reduces post-exercise fatigue ...
- [3] Nijs J, et al. (2011). CNS dysfunctions explain exercise intolerance in chronic fatigue syndrome
- [4] Chronotropic Intolerance: An Overlooked Determinant of Symptoms and Activity Limitation in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?
- [5] Fluge Ø et al. (2016). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome.
- [6] Blomberg J, et al. (2018). Infection elicited autoimmunity and Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An explanatory model.
- [7] Komaroff AL et al. (2018). Neurologic Abnormalities in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Review.
- [8] Nguyen T et al. (2018). Reduced glycolytic reserve in isolated natural killer cells from Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients.
- [9] McManimen SL, Jason LA. (2017) Differences in ME and CFS symptomology in patients with normal and abnormal exercise test results.
- [10] Shukla SK et al. (2015). Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).
- [11] Clark L, Buckland M, Vleck V, White P. Cytokine responses to exercise and activity in patients with chronic fatigue syndrome.
- [12] . Saha AK et al. (2019). Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome.
- [13] Twisk FNM, Maes M. A (2009) 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.