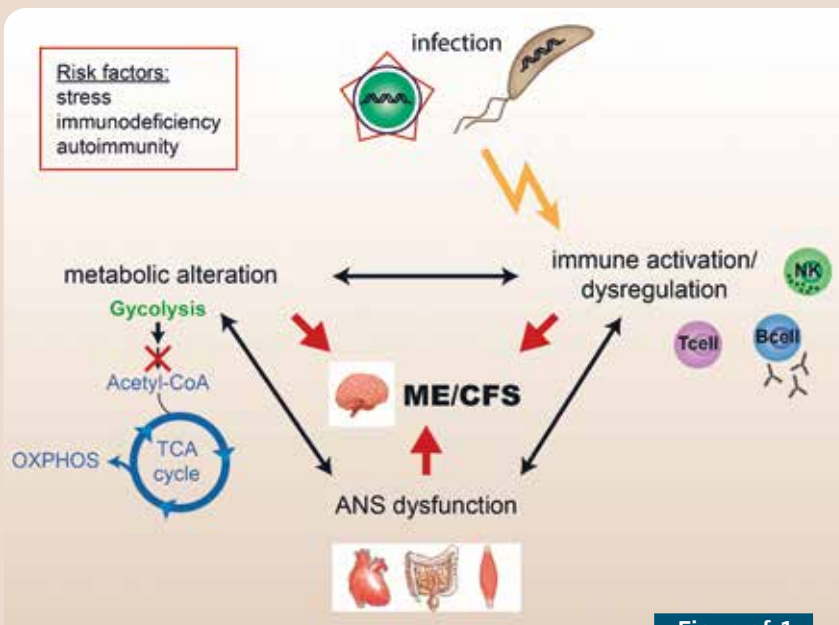


ME

Hvad siger videnskaben?

Myalgisk Encephalomyelitis G93.3/8E49



Figur ref. 1

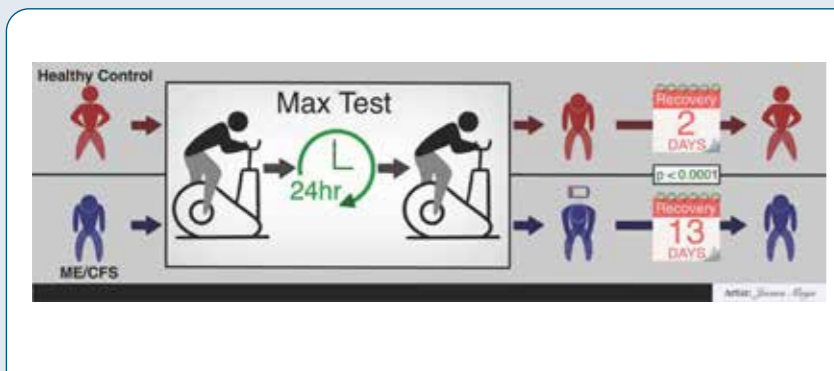
Tusindvis af naturvidenskabelige artikler viser, at ME er en kompleks fysisk sygdom, der påvirker adskillige områder af kroppen.

Data tyder på, at ME typisk starter med en viral eller mikrobiel infektion eller anden belastning af immunsystemet, som påvirker kroppens energistofskifte og nervesystem.

Sygdommen gør, at ME-patienter har svært ved at udnytte deres iltoptag og udmattes hurtigt.

De amerikanske sundhedsmyndigheder CDC og den engelske NICE guideline betragter ME som en fysisk sygdom og fraråder gradueret træning.

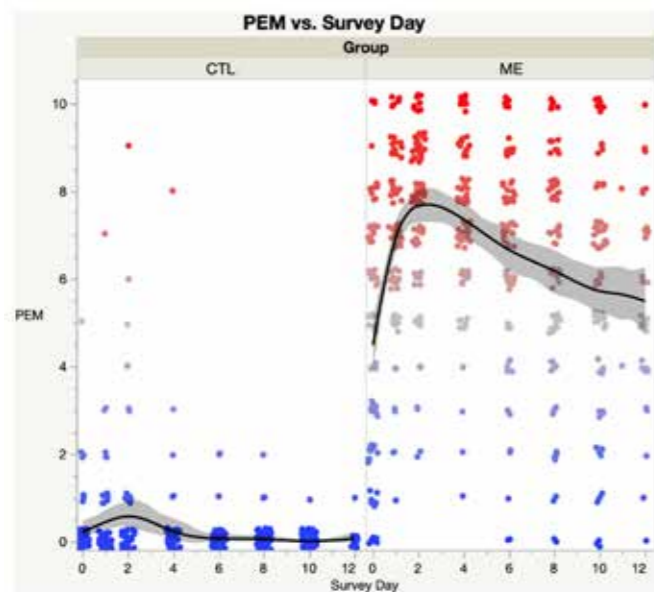
PEM (Post-Exertional Malaise)



PEM (post-exertional malaise, eller anstrengelsesudløst symptomforværring) kan måles ved en 2-dage CPET-test (cardiopulmonary exercise test). Her måles blandt andet iltoptag, hjerterytme, blodtryk. Det bliver gjort under en cykel-test, hvor forsøgspersonen bliver testet med 24 timers mellemrum. På andendagen har personer med PEM et markant ændret billede sammenlignet med raske kontroller.

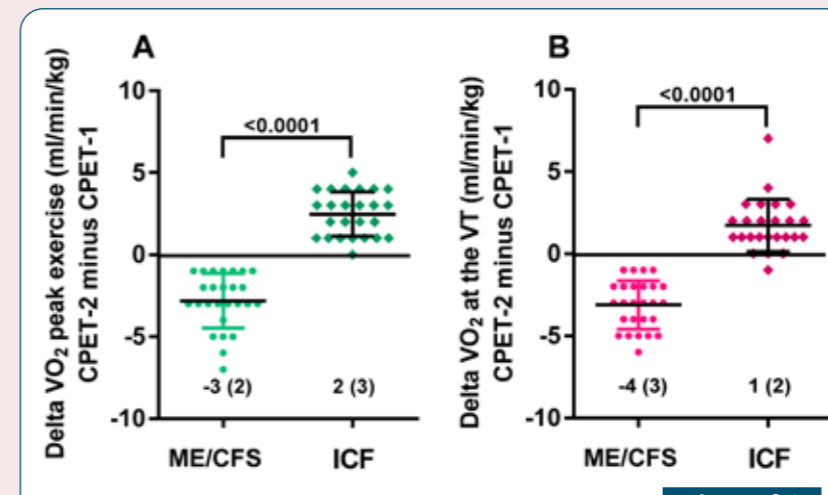
Forsinket restitution

I det viste forsøg er der blevet målt på, hvor hurtigt ME-patienter og en rask kontrol-gruppe kommer sig efter at have udført cykeltesten. Den raske gruppe kom sig efter 2 dage, hvor ME-patienter som gennemsnit først kom sig efter 13 dage.



Figur ref. 2

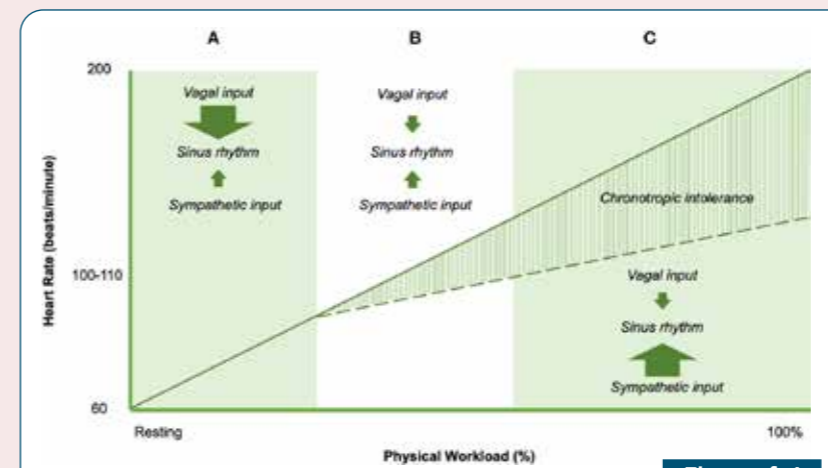
PEM (Post-Exertional Malaise)



Figur ref. 3

ME versus kronisk træthed

2-dage CPET-testen skelner klart mellem patienter med ME versus patienter med ICF (idiopathic chronic fatigue). I det viste forsøg ses forskellen på iltoptaget på dag 2 minus iltoptaget på dag 1, målt dels ved maksimum cykling (peak exercise) og ved ventilatorisk tærskel (ventilatory threshold). ME-patienterne har et ringere iltoptag på andendagen (en forværring, hvor resultatet er under 0). Det modsatte resultat ses for ICF-patienter.

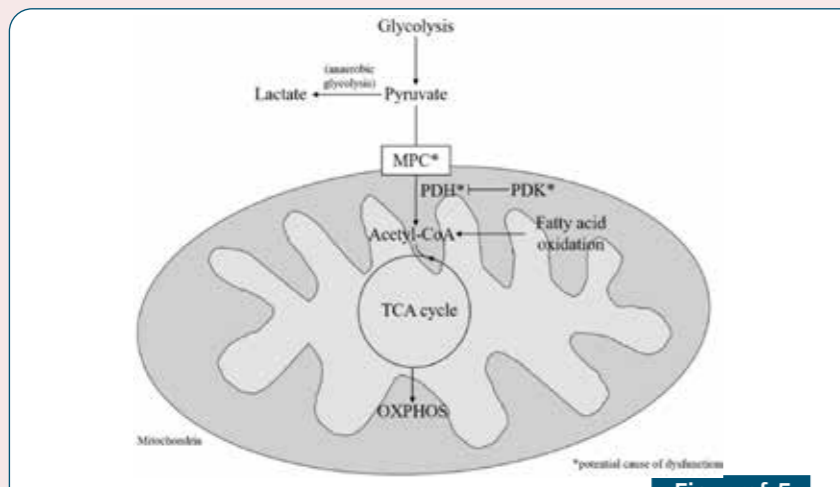


Figur ref. 4

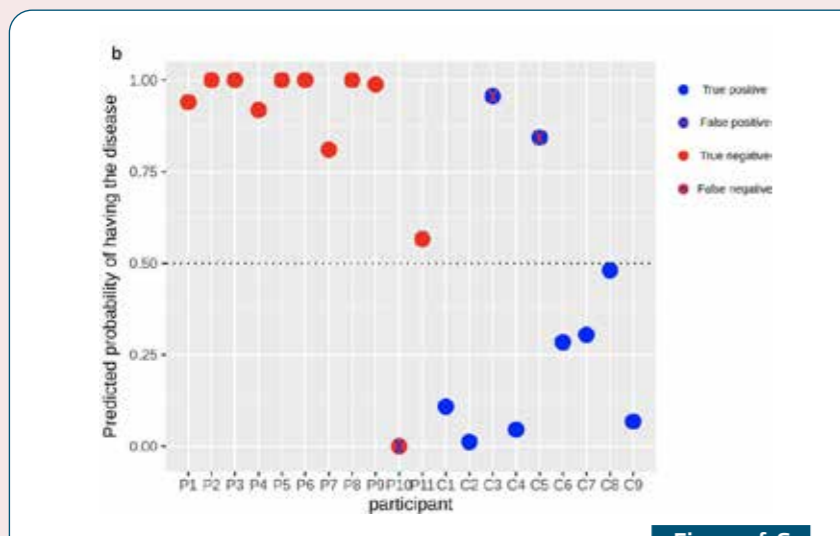
Hjerteslag

På grund af den dårlige energiudnyttelse rammes ME-patienter af Post-Exertional Malaise (PEM), hvilket bevirker, at sygdomstilstanden forværres efter aktivitet. Dette ses tydeligt, når der måles hjerteslag ved gentaget fysisk udfoldelse.

CELLERNES ENERGIFABRIK MITOKONDRIERNE



Figur ref. 5



Figur ref. 6

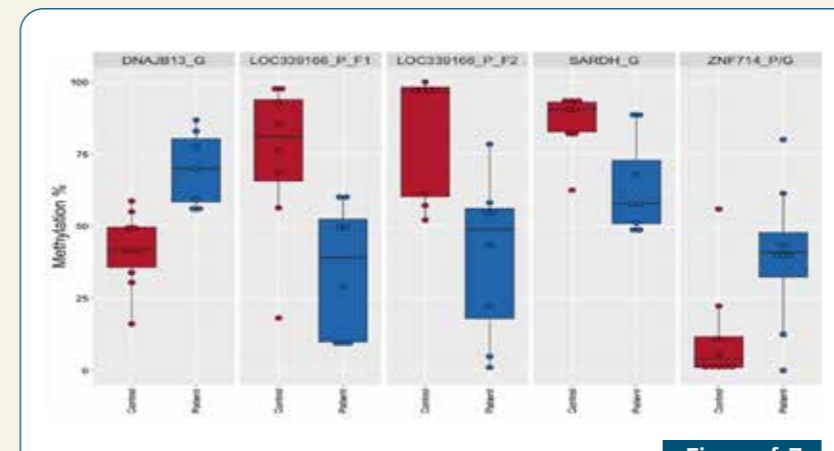
Energi-produktion

Der er lavet en del undersøgelser på ME-patienter, der viser dysfunktion i deres mitokondrier. De seneste forsøg udført på mitokondrier fra muskelceller viser, at det muligvis ikke er selve TCA-cyklen, den er gal med, men mere håndteringen af pyruvat, som er det stof, som glukose bliver omdannet til, inden det kommer ind i mitokondrierne (MPC i figuren).

Cellernes proteiner

Ved hjælp af massespektrometri (MS) har man set på 3000 forskellige proteiner, der bliver produceret i kroppens celler. Sammenligner man ME-patienter med raske personer, er det tydeligt, at ME-patienter har ændret deres produktion af en række proteiner, hvoraf en stor del er involveret i energiproduktionen (ATP-produktion). Primært prøver cellerne at lave mere af en bestemt slags protein for at øge den manglende ATP-produktion. MS-analyse ser ud til muligvis at være god til at bestemme, om man er ME-patienter (røde cirkler) eller ej.

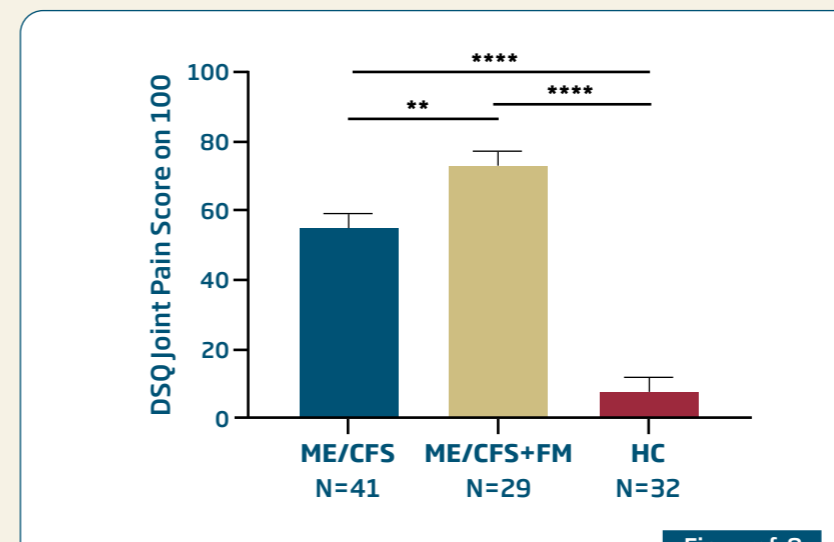
GEN-REGULERING



Figur ref. 7

Epigenetik

En undersøgelse af ME-patienters DNA viser også, at visse områder af genomet har undergået epigenetiske ændringer (350 ud af ca. 200.000 CpG-sites). Der er blevet sat methylgrupper på DNA'et, så det ændrer produktionen af protein fra de pågældende gener. De gener, som er påvirket af methyleringerne, er primært proteiner involveret i reguleringen af immunsystemet og i energiproduktionen (blå er den raske kontrol, rød er ME-patient).

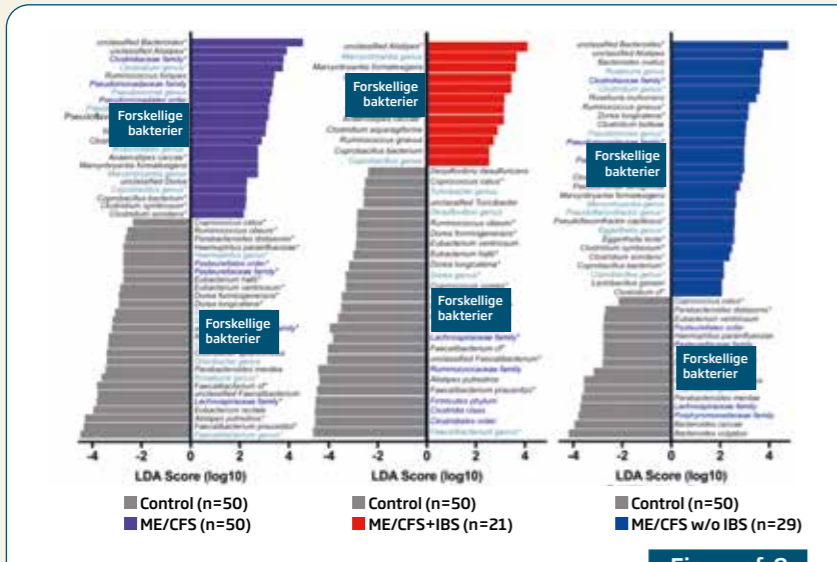


Figur ref. 8

Micro-RNA

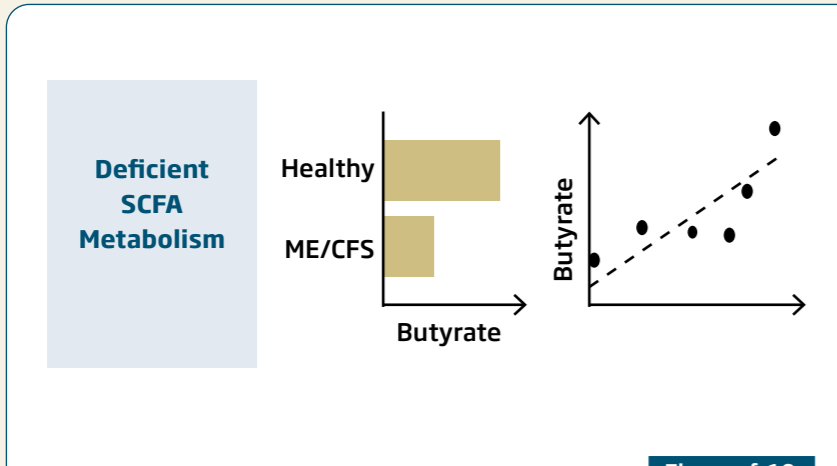
Efter årtusindskiftet kom der for alvor gang i studiet af microRNA, som er små stykker RNA, der er med til at regulere vores gener. Vi mennesker har ca. 1900 forskellige microRNA. Man har sammenlignet mængden af en række specifikke microRNA fundet hos ME-patienter (ME/CFS), fibromyalgi-patienter (FM) og raske kontrolpersoner (HC). Nogle patienter havde enten ME eller Fibromyalgi, mens nogle patienter havde begge dele (ME/CFS+FM). Der blev fundet signifikante forskelle, hvilket gør det muligt at skelne mellem ME-patienter og Fibromyalgi-patienter.

BAKTERIER OG TARMEN



Ændringer i tarm-flora

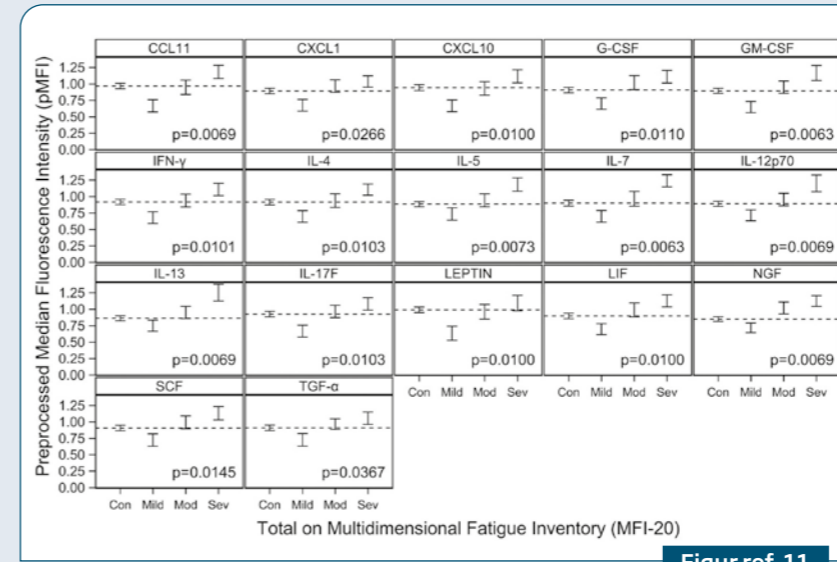
Det er almen viden, at tarmbakterier påvirker vores nerve- og immun-system. Hos ME-patienter ses en signifikant anderledes sammensætning af bakterier sammenlignet med raske kontrolpersoner (de farvede felter til højre i figuren er ME-patient-flora, de grå til venstre er kontrollernes).



Butyrate-produktion

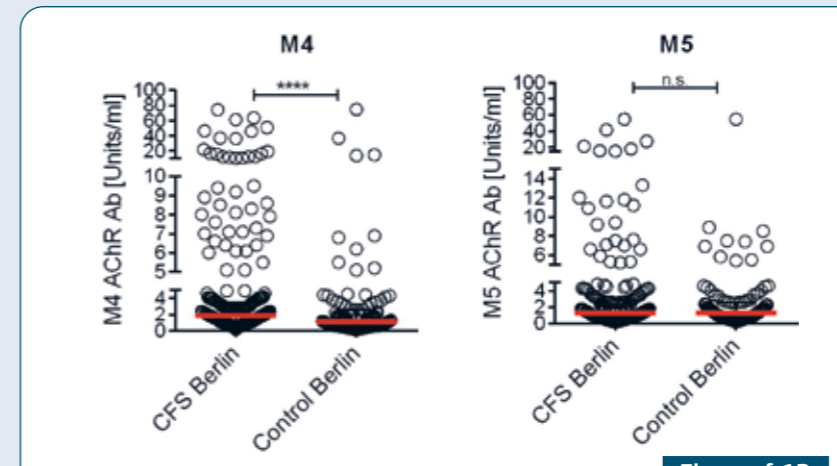
ME-patienter har i tarmen en ned-sat produktion af butyrat, der er en kort-kædet fedtsyre. Det kan måles direkte i fæces. Butyrat produceres af bakterier i tarmen og stimulerer produktionen af anti-mikrobielle pep-tider. Dette påvirker, hvilke bakterier, der vokser i tarmen. En af de bakterier, som ME-patienter har signifikant færre af, er *Faecalibacterium prausnitzii*, som er god til at producere butyrat. Jo færre af denne bakterieart der er i tarmen, desto alvorligere symptomer har ME-patienter.

IMMUNSYSTEMET



Cytokiner

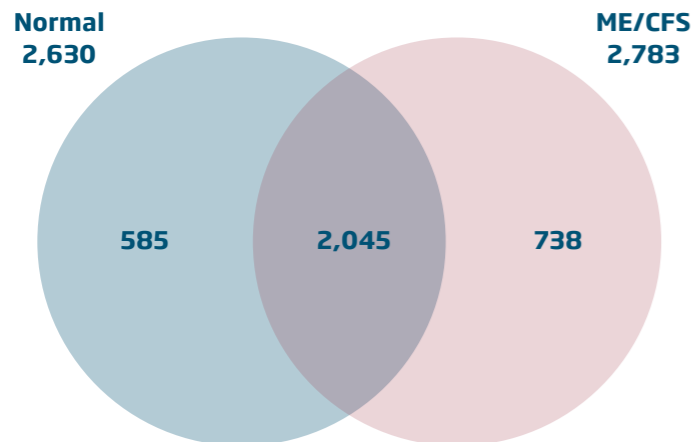
Adskillige sygdomme starter med en infektion, hvilket ofte også er tilfældet for ME-patienter. Forskel-len mellem ME-patienter og andre patienter er, at ME-patienter får per-manente ændringer i blandt andet deres cytokin-niveauer. Cytokiner er signalstoffer, som cellerne bruger til at kommunikere med.



Auto-antistoffer

Adskillige ME-patienters immun-system danner også auto-antistof (fx mod nervereceptorer M4 og M5), hvilket vil sige, at immunsystemet angriber patientens egen krop.

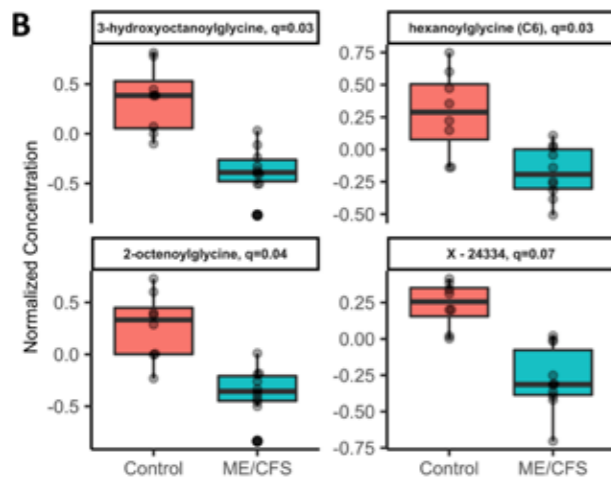
NERVESYSTEMET OG METABOLITTER



Figur ref. 13

Cerebrospinalvæsken

Tarmbakterierne påvirker vores nervesystem. Det er velkendt, at mange ME-patienter oplever såkaldt "hjernetåge". Den præcise årsag kendes ikke, men der ses signifikante ændringer i forekomsten af en række proteiner i cerebrospinalvæsken hos ME-patienter sammenlignet med kontrolgrupper.

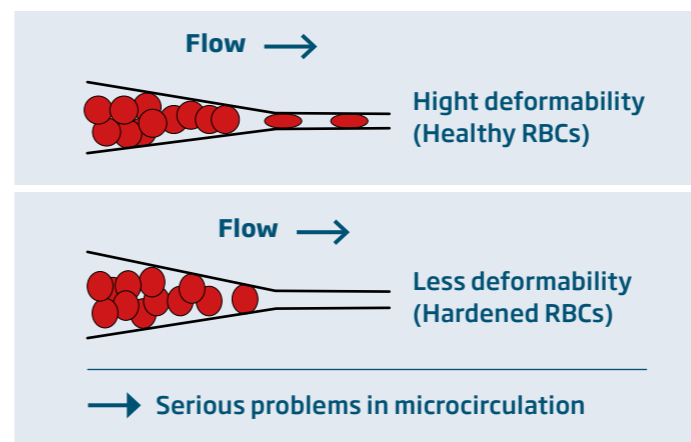


Figur ref. 14

Urin metabolitter

I urinen hos ME-patienter fandt man lavere koncentrationer af en række metabolitter end dem, man fandt hos normale raske personer, efter personerne havde gennemført en 1-dags CPET-cykeltest. Urinprøverne blev taget lige før testen for at måle basalniveauet og igen 24 timer efter cykel-testen for at måle eventuelle ændringer på 1403 metabolitter. Der blev fundet signifikante forskelle, specielt på metabolitter fra aminosyre- og fedtstof-metabolismen. Der ses overraskende få ændringer hos ME-patienter, men rigtig mange ændringer hos raske personer.

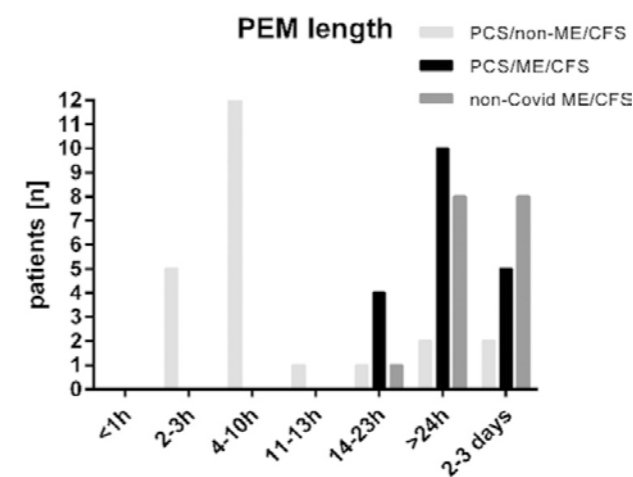
ILT OG ENERGI SAMT COVID-19 SENFØLGER



Modificeret figur ref. 15

Ilt-optagelse

ME-patienter har svært ved at udnytte deres iltoptag. Det skyldes blandt andet, at deres mitokondrier (energifabrikker) fungerer dårligere, og at deres røde blodlegemer er stivere og derfor har svært ved at passere de mindre blodkar.



Figur ref. 16

Covid-19 senfølger

Millionvis af patienter, som har senfølger af Covid-19 infektion (PCS), ser ud til at have fået, hvad der svarer til ME. Ved at udløse PEM hos to senfølge-patient-grupper (PCS/ME/CFS og PCS/non-ME/CFS) og en ME/CFS patient-gruppe (non-Covid ME/CFS) kan man se, at PCS/ME/CFS og ME/CFS er sammenfaldende.

Referencer Af J. & V. Vind. Videnskabskonsulenter for ME Foreningen 2023.

- 1.** *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease.* Franziska Sotznya et al. Autoimmunity Reviews volume 17, Issue 6, June 2018, pages 601-609
- 2.** *Recovery from Exercise in Persons with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS).* Geoffrey E. Moore, Betsy A. Keller, Jared Stevens, Xiangling Mao, Staci R. Stevens, John K. Chia, Susan M. Levine, Carl J. Franconi, and Maureen R. Hanson. *Medicina* 2023, 59(3) 571; <https://doi.org/10.3390/medicina530571>
- 3.** *Comparing Idiopathic Chronic Fatigue and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) in Males: Response to Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing Protocol.* C. (Linda) M. C. van Campen and Frans C. Visser. *Healthcare* 2021, 9(6), 683; <https://doi.org/10.3390/healthcare9060683>
- 4.** *Chronotropic Intolerance: An Overlooked Determinant of Symptoms and Activity Limitation in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?* Todd E. Davenport et al. *Front. Pediatr.*, 22 March 2019 V.7, page 1-14 (review article)
- 5.** *Substrate utilisation of cultured skeletal muscle cells in patients with CFS.* Cara Tomas, Joanna L. Elson, Julia L. Newton, & Mark Walker. *Scientific Reports* volume 10, Article number: 18232 (2020)
- 6.** *SWATH-MS analysis of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome peripheral blood mononuclear cell proteomes reveals mitochondrial dysfunction.* Eiren Sweetman, Torsten Kleffmann, Christina Edgar, Michel de Lange, Rosamund Vallings, & Warren Tate. *Journal of Translational Medicine* volume 18, Article number: 365 (2020)
- 7.** *Changes in DNA methylation profiles of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients reflect systemic dysfunctions.* A. M. Helliwell, E.C. Sweetman, P. A. Stockwell, C.D. Edgar, A. Chatterjee, & W.P. Tate. *Clinical Epigenetics* volume 12, Article number: 167 (2020)
- 8.** *Circulating microRNA expression signatures accurately discriminate myalgic encephalomyelitis from fibromyalgia and comorbid conditions.* Evguenia Nepotchatykh, Iurie Caraus, Wesam Elremaly, Corinne Leveau Mohamed Elbakry, Christian Godbout, Bitarostami-Afshari, Diana Petre, Nasrin Khatami, Anita Franco, Alain Moreau. *Sci Rep*, 2023 Feb 2;13(1):1896. doi: 10.1038/s41598-023-28955-9.
- 9.** *Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome.* Dorottya Nagy-Szakal et al. *Microbiome* 2017 5:44. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0261-y>
- 10.** *Deficient butyrate-producing capacity in the gut microbiome is associated with bacterial network disturbances and fatigue symptoms in ME/CFS.* Cheng Guo, Xiaoyu Che, Thomas Briese, Amit Ranjan, Orchid Allicock, Rachel A. Yates, Aaron Cheng, Dana March, Mady Hornig, Anthony L. Komaroff, Susan Levine, Lucinda Bateman, Suzanne D. Vernon, Nancy G. Klimas, Jose G. Montoya, Daniel L. Peterson, W. Ian Lipkin, and Brent L. Williams. *Cell Host & Microbe* 31, 288-304, February 8, 2023
- 11.** *Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients.* Jose G. Montoya et al. *PNAS* August 22, 2017 114 (34)
- 12.** *Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome.* Madlen Loebel et al. *Brain, Behavior, and Immunity* Volume 52
- 13.** *Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome: Persistent Pathogens Drive Chronic Symptoms by Interfering With Host Metabolism, Gene Expression, and Immunity.* Amy Proal and Trevor Marshall. *Front. Pediatr.*, 04 December 2018
- 14.** *Urine Metabolomics Exposes Anomalous Recovery after Maximal Exertion in Female ME/CFS Patients.* Katherine A. Glass, Arnaud Germain, Yuhsin V. Huang, and Maureen R. Hanson. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 3685. <https://doi.org/10.3390/ijms24043685>
- 15.** *Red blood cell deformability is diminished in patients with Chronic Fatigue Syndrome.* Saha A.K., et al; *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, vol. 71, no. 1, pp. 113-116, 2019 (see figure at <https://www.merionline.net/2019/01/02/study-shows-that-red-blood-cells-are-stiffer-in-people-with-me/>)
- 16.** *A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity.* Claudia Kedor, Helma Freitag, Lil Meyer-Arndt, Kirsten Wittke, Leif G. Hanitsch, Thomas Zoller, Fridolin Steinbeis, Milan Haffke, Gordon Rudolf, Bettina Heidecker, Thomas Bobbert, Joachim Spranger, Hans-Dieter Volk, Carsten Skurk, Frank Konietschke, Friedemann Paul, Uta Behrends, Judith Bellmann-Strobl, & Carmen Scheibenbogen. *Nature Communications* volume 13, Article number: 5104 (2022)
- 17.** *Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations.* Hannah E. Davis, Lisa McCorkell, Julia Moore Vogel, & Eric J. Topol. *Nature Reviews Microbiology* volume 21, pages 133-146 (2023)



Forskningsverdenen har begået fejltrin i sine bestræbelser på at behandle ME, og nogle læger, der er dårligt uddannet i lidelsens ætiologi og patofysiologi, råder stadig patienter til at forfølge skadelige interventioner såsom gradueret træningsterapi og kognitiv adfærdsterapi på trods af den skade, som disse interventioner forårsager, og det faktum, at de udtrykkeligt ikke anbefales som behandlinger.

Nature reviews reference 17

