

## **En lang fortælling om den miskendte sygdom Myalgia Encephalomyelitis (ME) Bidrag til vores diskussion om ME i Enhedslistens Sundhedspolitisk udvalg**

*Ved Bernard Jeune*

*(Trods længden, giver denne lange fortælling om ME sig ikke ud for at være et systematisk review. Det er kun skrevet som led i den interne afklaring i Enhedslistens sundhedspolitiske udvalg, hvor jeg på et møde i december 2022 blev bedt om at kigge på sagen, da der havde været og stadig var uenighed om Folketingets indblanding med vedtagelsesakt V82 om ME. Men stoffet optog mig efterhånden så meget, at det er blevet til en lang fortælling, som rækker ud over afklaringsprocessen. Jeg har endnu ikke lavet nogen litteraturliste, referencerne i parentes er indtil videre blot til eget brug. Jeg har ingen kliniske erfaringer med ME og har aldrig forsket i ME. Som lægefaglig epidemiolog har jeg en vis erfaring med at vurdere sygdommes risikofaktorer og udbredelse, men jeg er ikke biokemiker, immunolog eller molekylær biolog og kan derfor have svært ved at vurdere den omfattende litteratur om biomarkører. Sammen med andre i det sundhedspolitiske udvalg var jeg i starten kritisk overfor Folketingets indblanding. Men efter at have sat mig ind i ME-sagen som led i vores afklaringsproces, har jeg klart ændret mening).*

### **Indholdsfortegnelse**

<b>1. Indledning.....</b>	<b>s. 1</b>
<b>2. Symptomer og diagnostiske kriterier.....</b>	<b>s. 3</b>
<b>3. Forekomst og sværhedsgrad (epidemiologi).....</b>	<b>s. 10</b>
<b>4. Prognose og dødelighed.....</b>	<b>s. 19</b>
<b>5. Biomarkører og mekanismer-----</b>	<b>s. 21</b>
- Utilstrækkelig energidannelse.....	s. 23
- Forstyrrelser i immunforsvaret.....	s. 28
- Reduceret blodgennemstrømning i hjernen.....	s. 31
- Faldende muskelstyrke og forsinket restitution.....	s. 33
- Ændringer i tarmens microbiom.....	s. 34
- Sammenhængene hypoteser.....	s. 36
- Comorbiditet og fælles mekanismer.....	s. 37
- Afsluttende bemærkninger om biomarkører.....	s. 39
<b>6. Sammenligning med Long Covid (LC).....</b>	<b>s. 40</b>
<b>7. Behandling, symptomlindring og pleje .....</b>	<b>s. 45</b>

8. *Det politisk-administrative forløb*..... s. 53

9. *Overvejelser om en fremtidig ME-politik*..... s. 66

### 1. *Indledning*

Selvom om vi i Enhedslisten sundhedspolitiske udvalg principielt er imod politisk indblanding i sundhedsfaglige spørgsmål, som her en sygdoms natur, diagnostiske kriterier og behandlinger, så må vi dog erkende, at det sundhedsfaglige indhold i ME-sagen af særlige grunde er blevet politisk. Vi står overfor en alvorligt syg patientgruppe, som føler sig svigtet og stigmatiseret, langsomt udredt, og ofte fejl-diagnosticeret og dårligt behandlet, og som derfor i stort antal fuldstændig har mistet tilliden til sundhedsvæsenet. Tillige er der uenighed blandt sundhedsfaglige myndigheder, behandlere og forskere om diagnosticeringen og behandlingen af ME; et udbredt manglende kendskab til den specifikke sygdom ME blandt læger og andre behandlere, som burde kende til den; en nærmest tabuisering af ME-diagnosen i faglige specialer, hvor den egentligt burde høre hjemme; og ikke mindst en manglende specifik udredning og behandling af ME i offentligt regi. Det er denne usædvanlige danske situation, der gør det svært at skabe de politiske rammer for den sundhedsfaglige indsats og for en opbakning af ME-patientgruppen. Men det kræver en vis sundhedsfaglig indsigt og den tager tid at indhente vedrørende så kompleks en lidelse, som ME, også kaldt "Kronisk træthedssyndrom", selvom denne betegnelse dækker mange andre tilstande end specifikt ME, hvilket endnu ikke erkendes herhjemme.

Der er skrevet over 10.000 videnskabelige artikler om ME, om end langt de fleste nu synes forældede, hvis de nye, mere snævre diagnostiske kriterier, som anbefales af sundhedsstyrelserne i Australien, Belgien, Canada, England, Finland, Holland, Norge, Skotland, Sverige, USA og mange andre lande, skal anvendes, og hvis de tidligere anvendte behandlingsformer, som kun gjorde ondt værre, skal erstattes af nye mere tillempede og symptomlindrende behandlinger. For selvom de nye kriterier vinder frem internationalt, er det jo lige netop herom, der er uenigheder herhjemme. Sundhedsstyrelsen, som heri rådgives af en række lægevidenskabelige selskaber og andre faglige interessenter, fastholder de gamle kriterier og anbefaler stadig de gamle behandlinger, mens andre forskere og behandlere og ikke mindst patientforeningen (ME-foreningen) kræver de nye kriterier og nye symptomlindrende behandlinger indført. Denne uenighed er også til stede i andre lande, men særlig udtalt herhjemme. Vi må derfor selv tage os tid til at vurdere det sundhedsfaglige indhold.

Ingen af os benægter alvoren i situationen. Vi ved besked om de helt uacceptable udredninger og behandlinger, som flere af de sværest syge ME-patienter har været igennem, hvoraf nogle af dem har fortalt pressen herom, især i artikler i BT i efteråret 2022 og nu i sommers i "Se og Hør", og 85 af dem har for få år siden selv direkte henvendt sig til Sundhedsstyrelsen om deres uacceptable forhold, ligesom ME-foreningen også på anden vis har belyst ME-sagens alvor (se ME-foreningens hjemmeside). Især vidnesbyrdene fra enkelte, permanent sengeliggende patienter har været meget omtalt i medierne. Nogle af os har tillige venner eller familiemedlemmer med alvorlig ME. Endelig er der selvfølgelig en alvorlig grund til, at ME har været til debat i flere parlamenter – i England, Belgien, Holland, Norge, Danmark, og nu også i Tyskland og Skotland. Jeg har via Youtube

overværet den nylige debat herom i det skotske parlament tidligere på året, hvorunder adskillige lignende uacceptable forhold som i Danmark blev nævnt og diskuteret.

Hovedsagen i uenigheden om ME ligger i opfattelsen af sygdommen, enten som en fysisk, dvs. en såkaldt somatisk sygdom, eller som en psykosomatisk eller funktionel lidelse, der defineres med forskellige diagnostiske kriterier. I løbet af de seneste tyve år er nye diagnostiske kriterier anbefalet af en række landes sundhedsfaglige institutioner, som fx CDC i USA og NICE i England, der inkluderer et obligatorisk hovedsymptom PEM (Post Exertional Malaise and worsening of symptoms, anstrengelsesudløst symptomforværring).

PEM er, som vi senere skal se under afsnittet om biomarkører, forbundet med ME-patienternes kompromitterede og utilstrækkelige energiproduktion. De fleste læger og sygeplejersker kender ikke PEM og misforstår ofte dette hovedsymptom som psykisk (måske endda hysterisk) eller endog som rent simultant skuespil. PEM opstår som et forsinket, regulært ”crash” flere timer, ja oftest et helt døgn eller et par dage efter selv moderate aktiviteter, og det kan vare flere dage til uger eller måneder før ME-patienten er restitueret igen. Det kan, især ved hyppige gentagelser, føre til et betydeligt lavere funktionsniveau end før ”crashet”, i værste fald til en permanent sengeliggende tilstand. For ME-patienter drejer det sig derfor om at gøre alt for at undgå sådanne ”PEM-crash” ved at lære sine egne lave energigrænser nøje at kende, især i forbindelse med de mest energikrævende aktiviteter, hvad enten disse er fysiske, kognitive, mentale eller relateret til fordøjelsen. Derfor undlader de disse aktiviteter, hvad omgivelserne ofte ikke forstår, da de, når de har det bedre og ikke behøver at hvile sig, ser raske ud og godt kan gennemføre aktiviteterne. Men det er netop, når de har det bedre, at de ikke må slippe forsigtigheden. For det er følgerne, som får dem til at afholde sig fra sådanne aktiviteter, som de har erfaringer med, kan føre til ”PEM-crash”.

Derfor er det så altafgørende om PEM anerkendes som et obligatorisk hovedsymptom i de diagnostiske kriterier eller blot som et ikke nødvendigt tillægskriterie. Hvis den nye definition er den korrekte, betyder det, at man kun kan regne med den nyeste forskning, som anvender disse nye kriterier. Sundhedsstyrelsen, samt flere læger, psykologer og forskere herhjemme, anerkender ikke dette hovedsymptom, som obligatorisk. De mener derfor godt man kan anvende tidligere resultater.

## **2. Symptomer og diagnostiske kriterier**

Betegnelsen ME blev først benævnt i 1956 af ”The Medical Staff” ved The Royal Free Hospital i det nordlige London. De havde analyseret en epidemi på hospitalet (”The Royal Free Hospital Epidemic”), som strakte sig fra juli til november 1955 med over 300 tilfælde af en ny infektiøs lidelse, som for fleres vedkommende havde et langt efterløb med udtalt træthed, muskelsmerter og en række andre, hovedsagelig neurologiske symptomer, hvorfor de kaldte den ”Benign Myalgia Encephalomyelitis” (Medical Staff of the Royal Free Hospital, BMJ, 1957, Crowley et al, 1957). Betegnelsen ”Benign” (godartet) blev anvendt, da der ikke opstod nogen dødsfald i forbindelse med epidemien. Epidemien spredte sig hurtigt blandt sundhedspersonalet, især blandt sygeplejerskerne, og to-tredjedel måtte indlægges. Men kun få patienter blev ramt, da sygeplejerskerne sygemeldte sig, hvilket medførte en så stor personalemangel, at man måtte lukke sygehuset i tre måneder.

I første omgang mistænkte en epidemi af mononukleose (kysseysge, kirtelfeber), men Paul-Bunnell-testen, som afslører Epstein-Barr Virus (EBV)-infektionen, var negativ hos alle (bortset fra en). Derefter mistænkte atypisk poliomyelitis, da flere udviklede lette pareser (lammelser), men heller ikke dette kunne bekræftes. The Medical Staff konkluderede, at det drejede sig om en ny infektiøs sygdom, sandsynligvis forårsaget af et virus, da der var tale om en inkubationstid på en 4-5 dage, et prodromalt (indledende) stadie med tegn på infektion (halsbetændelse, hævede kirtler, hovedpine, svimmelhed, træthed, kvalme, muskelsmerter, mv.), og et senere stadie med muskelsmerter (myalgia) og symptomer fra det centrale nervesystem (encephalomyelitis, hjernebetændelse eller neuroinflammation) med bl.a. lammelser, kramper, kognitive og sensoriske deficits. Der mistænkte på intet tidspunkt en massehysterisk epidemi.

Alligevel fandt mange år senere to britiske psykiatere i en re-analyse af The Medical Staffs notater om de enkelte patienter, at der var tale om en massehysterisk epidemi (McEverdy and Beard, BMJ, 1970). Deres argumenter var følgende: der var stort overvægt af kvinder, der var ingen sammenhæng mellem symptomer, især udmattelsen og graden af feber (sjældent over 40 gr), de infektiøse symptomer var lette til moderate og kunne ligesom de fleste neurologiske symptomer også ses ved hyperventilation (hurtig vejrtrækning), som er hyppigt ved massehysteri, og der var ingen tegn på en epidemi i hospitalets lokalområde. De analyserede i en anden artikel 15 tidligere lignende historiske epidemier, bl.a. en ret omtalt epidemi, som omfattede 198 personer på Los Angeles County General Hospital i 1934, som lignede Royal Free Hospital Epidemic og som de også mente mest lignede en massehysterisk epidemi.

Dette blev stærkt tilbagevist af flere forskere, først umiddelbart efter af Dr. Melvin Ramsay, som havde været cheflæge på Royal Free Hospital under epidemien (se IOM-report 2015), og senest af Waters m.fl. (2020), som ved matematisk modellering viste, at det højst sandsynligt drejede sig om en infektiøs epidemi, og af Underhill og Baillod (2020), som interviewede 27 overlevende fra epidemien, som de kritiserede de to psykiatere for ikke at have gjort, da der dengang var mange flere overlevende. De kunne tilbagevise alle punkter, fx at 70% af sundhedspersonalet på hospitalet var kvinder og derfor var der et overtal af kvinder blandt de syge, at selv moderat feber ikke ses ved hysteri, at flere havde rimelig høj feber og havde klare tegn på en infektion, at der ikke berettedes om tegn på hyperventilation blandt sundhedspersonalet, at lammelserne ikke svarede til, hvad der ses ved hyperventilation, at de sensoriske deficits var perifere og svarede til muskelsvagheden, at der også foregik en tilsvarende epidemi i omegnen af hospitalet, og ikke mindst, at der var en inkubationstid på 4-5 dage og dermed ikke en umiddelbar smitte ved synet af en patient, som det ses ved massehysteri, ligesom dem som blev udskrevet med fortsatte symptomer fortsat havde symptomer derhjemme, endda i måneder til år, hvilket ikke ville være tilfældet ved massehysteri.

Andre har tilbagevist psykiaternes analyse af andre tidligere lignende epidemier, bl.a. et udbrud i Island i 1948, som omfattede 488 syge personer, og som benævntes "Iceland disease" (Acheson 1959), et udbrud i Seward i Alaska i 1954 (Disher, 1957), et udbrud i Punta Gorda, Florida (Poskanzer et al., NEJM, 1957), og tillige de såkaldte "neuromyasthenia"-epidemier (Shelokov et al., NEJM; 1957, Henderson et al., 1959). Bemærk betegnelsen "myasthenia", dvs muskelsvaghed, da denne epidemiske sygdom betragtedes som en somatisk sygdom og ikke som den hyppigt

anvendte betegnelse ”neurastenia”, en slags kronisk træthed, der af WHO i dag betragtes som en psykiatrisk lidelse med ICD-koden F48.

Når jeg har gjort så meget ud af ovennævnte epidemi i London, er det dels fordi den giver anledning til diagnosen ME, som en post-infektøs lidelse, dels fordi opfattelsen af, at det kunne have været en massehysterisk epidemi, har hængt ved sygdommen lige siden. Opfattelsen af ME som en psykosomatisk sygdom er især i England blevet forfægtet kraftigt af enkelte britiske psykiatere, især af Simon C. Wessely og Peter D. White, med en betydelig indflydelse på den danske opfattelse af ME som en funktionel lidelse. Disse førte også an i kritikken af de nye NICE-guidelines, som blev så heftigt kritiseret i England, og senere også sammen med udenlandske psykiatere (se sidst White et al., 2023). Og selvom den internationale forskning siden indførelsen af de diagnostiske Canada-kriterier i 2003 i stigende grad tydeligt har udviklet sig i det biomedicinske spor, så er det langt fra tilfældet herhjemme.

Hvad angår de diagnostiske kriterier har vi en ganske særlig situation i Danmark, hvor der stadig anvendes ældre diagnostiske kriterier, som er forladt i landene omkring os, og hvor betegnelsen ”funktionelle lidelser” omfatter ”kronisk træthedssyndrom” opdelt i to typer som henholdsvis funktionel lidelse af multiorgantypen og af almen/træthed-typen med dertil hørende danske koder, som gør, at WHO’s koder for postviral træthedssyndrom (G93,3) og underkoden for myalgia encephalomyelitis (G93,3A) så godt som ikke anvendes herhjemme. Det har medført, at langt de fleste ME-patienter i Danmark enten ikke bliver diagnosticeret eller bliver fejldiagnosticeret. Derudover har det medført, at vi ikke har nogen muligheder for internationale sammenligninger.

Selvom det ikke skal være nogen undskyldning for at fravælge de nye kriterier, der efterhånden bygger på solid viden, skal det tages i betragtning, at der i løbet af ME-sygdommens historie har været fremført en række forslag til diagnostiske kriterier, som udtryk for den mangel på diagnostiske biomarkører, som stadig plager diagnostikken. (Dette gælder dog også for en lang række andre somatiske sygdomme, som ikke af den grund betragtes som funktionelle lidelser). I dag benævnes sygdommen ME/CFS, da den i mange år (fra ca. 1988 til ca. 2011) hovedsageligt blev kaldt ”Kronisk træthedssyndrom” (Chronic Fatigue Syndrome, CFS), som den stadig kaldes herhjemme, selvom det er noget misvisende, da denne betegnelse, som vi senere skal se, også dækker over andre grunde til kronisk træthed, der adskiller sig fra ME på en række biomarkører og symptomer, ikke mindst på tilstedeværelsen af PEM. På grund af manglende diagnostiske biomarkører må diagnosen stadig stilles på symptomerne og udelukkelser af andre sygdomme, som kunne forklare disse, selvom der i dag er flere biomarkører, som i hvert fald på gruppeniveau (ikke på individniveau) kan bruges til at adskille dem fra andre former for kronisk træthed.

Lim og Son (2020) har i et grundigt review af de diagnostiske kriterier fundet i alt 25 ME/CFS-definitioner og kriterier, hvoraf de kun nærmere undersøgte de 8 mest anvendte. De hævder, at den første anerkendelse af ME/CFS fandt sted under det epidemiske udbrud i Los Angeles i 1934, hvor sygdommen havde nogenlunde det forløb som i ”Royal Free Hospital”-epidemien, dvs. præget af en række neurologiske senfølger. Da der ofte sås langtidsfølger efter Epstein-Barr virus (EBV) epidemier (mononukleose) blev disse langtidsfølger i 1982 benævnt ”Chronic Epstein-Barr Virus Syndrome” (EBVS). Senere udbrud lignede også virus-epidemier, som fx en ny større epidemi

omkring Lake Tahoe i Nevada med influenza-lignende symptomer og et efterfølgende langt forløb med kronisk træthed, kognitive problemer og muskelsmerter. Det lignede klart en virusinfektion, selvom tests for kendte vira ofte var negative, hvorfor M. Ramsay (1986) benævnte sygdommen ”Post-Viral Fatigue Syndrome” (som WHO senere overtog) og udarbejdede det første forslag til diagnostiske kriterier, som allerede dengang havde inkluderet PEM, som et hovedsymptom. Ramsays kriterier blev dog kun sjældent anvendt, da de hurtigt erstattedes af Holmes’ kriterier.

Da en række sporadiske tilfælde med manglende klar evidens for forudgående virusinfektion observeredes, udarbejdede en arbejdsgruppe fra det amerikanske Center for Disease Control (CDC) nye diagnostiske kriterier (de såkaldte Holmes-kriterier) for den nye betegnelse ”Chronic Fatigue Syndrome” (CFS, kronisk træthed syndrom), som arbejdsgruppen foreslog, da udtalt kronisk træthed syntes at være det dominerende symptom (Holmes et al., 1988). De mente ikke betegnelsen EBVS kunne opretholdes, da nye studier havde skabt tvivl om den diagnostiske betydning af de serologiske test til måling af antistoffer mod herpesvirussen EBV. Selvom der var fundet associationer mellem disse antistoffer og træthedssyndromet, så var associationer til andre herpesvira, som herpes simplex-1 (forkølelsessårvirus) og cytomegalovirus lige så stærke. Der syntes således ikke at være tale om en kronisk EBV-infektion. Men da de var bevidste om, at denne betegnelse ”Kronisk træthedssyndrom”, som kun kunne defineres ud fra symptomer, kunne være for bredtfavnende, da ingen laboratorietest eller objektive tegn kunne anvendes som diagnostisk test, udarbejdede de nogle ret restriktive symptomkriterier.

Diagnosen CFS skulle derfor ifølge disse kriterier bekræftes ved tilstedeværelse af to hovedkriterier og 8 af 11 mindre kriterier (symptomer). Det første hovedkriterium var nyttilkommet vedvarende, invaliderende træthed, som ikke forsvandt ved hvile, og som var så svær, at den medførte en reduktion af funktionsevnen med mindst 50%, og havde varet i mindst seks måneder. Det andet hovedkriterium var en lang liste over andre sygdomme, som skulle udelukkes. De 11 mindre kriterier var følgende: mild feber, halsonde, smertefulde lymfeknuder, generel muskelsvaghed, muskelsmerter, over 24 timers forlænget træthed efter anstrengelser, hovedpine, skiftende ledsmerter, neuropsykologiske symptomer, søvnforstyrrelser, og fremkomsten af disse symptomer i løbet af få timer til få dage. Det viste sig senere, at antallet af disse kriterier, som skulle opfyldes, medførte så strikte kriterier, at anvendelse af disse Holmes-kriterier førte til de laveste prævalenser af CFS sammenlignet med senere bredere kriterier, selvom sigtet jo oprindeligt var at komme udover den snævre definition af kronisk Epstein-Barr-virus syndrom (EBSV).

Siden udarbejdedes andre kriterier, heriblandt de såkaldte Australien-kriterier (Loyd et al., 1990) og London-kriterier (Goudsmitt (1992), som begge ligesom tidligere Ramsay’s kriterier anvendte betegnelsen ME og de sidste også inddrog PEM som hovedsymptom sammen med kognitive problemer. Men også disse blev kun sjældent anvendt, da de hurtigt blev fortrængt af de efterfølgende sæt af diagnostiske kriterier, der lagde vægt på en bredere trætheds-definition, hvor PEM ikke opfattedes som et hovedsymptom, men blot som et ikke-nødvendigt tillægskriterium.

Det var Oxford-kriterierne (Sharpe et al., 1991), som blev udarbejdet af britiske psykiatere, der var fortalere for den psykosomatiske opfattelse, og de lidt senere gamle CDC-kriterier udarbejdet af en international forskergruppe under ledelse af amerikaneren K. Fukuda, som derfor mest er kendt som

Fukuda-kriterierne (Fukuda et al., 1994), og som CDC anvendte fra 1994 til 2015. I denne forskergruppe deltog bl.a. psykiateren Michael C Sharpe fra Oxford universitet og medicineren Anthony Komaroff fra Havard universitet, som langt fra delte samme opfattelse af sygdommens natur, hvilket da også fremhævedes i diskussionen. Disse to sæt, brede kriterier anvendte begge betegnelsen CFS (Chronic Fatigue Syndrom), men ikke ME. De var indtil 2011 de internationalt mest anvendte sammen med de strikte Holmes-kriterier, som stadig anvendtes efter 1994. Oxford-kriterierne har siden vist sig at være alt for brede og er derfor stort set forladt i dag. Men det gælder ikke Fukuda-kriterierne (de gamle CDS-kriterier, ”gamle” fordi CDC siden 2015 har forladt dem), som den danske Lægehåndbog fortsat anbefaler (der henvises til en Lancet-artikel fra 2006, men de kriterier, som er opstillet i en tabel i denne artikel, er de omtalte Fukuda-kriterier).

Det kan undre, at Lægehåndbogens redegørelse for ”Kronisk træthedssyndrom” ikke anvender de nye kriterier, som siden er fremkommet, og som er betydeligt bedre velfunderet i de patofysiologiske mekanismer end de gamle kriterier, ikke mindst i forklaringen af PEM. Desuden er der udviklet standardiserede spørgeskemaer, som fx symptomlister (DePaul Symptoms Questionnaire), PEM-skema, autonomispørgsmål (COMPASS-31), livskvalitetsmålinger (SF-36), træthedsskalaer (Chalder fatigue scale, Fatigue Severity scale), m.v., som i talrige studier er blevet valideret for deres ”psykometriske egenskaber” (”test-retest reliability, sensitivity/specificity, construct, predictive and discriminant validity”) og tillige anvendt til sammenligning af dels forskellige diagnostiske kriterier (herunder ”criterion variance”), dels til sammenligning af kronisk træthed i forskellige sygdomsgrupper og raske kontroller (bl.a. med cluster- og faktoranalyser), især af en arbejdsgruppe under CDC ledet af psykologiprofessoren Leonard A. Jason fra DePaul universitetet i Chicago, men også af andre forskergrupper (Jason et al. 2009, 2010, 2015, 2017, 2018, Sunnquist et al. 2017, Cotler et al., 2018, Chu et al. 2018).

For siden 2003 og især siden 2011 er nye, mere præcise og snævre kriterier blevet anvendt i stigende grad, således, at de nu er de mest anvendte kriterier, især i den biomedicinske forskning, da de bedst afgrænser den specifikke sygdom ME/CFS fra såkaldt idiopatisk kronisk træthed (ICF) og udmattelse forårsaget af stress eller andre træthedstilstande, fx kronisk træthed ved Multipel Sklerose (MS) eller ved Post-Polio syndrom. Det gælder Canada Consensus Criteria (CCC) (Caruthers et al., 2003) som længe har været de internationalt mest anvendte i forskningen, og som forbandt de kliniske karakteristika ved hhv. ME og CFS til ME/CFS-kriterier og inddrog begrebet neuroinflammation som underliggende patofysiologi. De omfatter følgende symptomer, som skal have været til stede i mindst seks måneder: Invaliderende træthed m.v., PEM, kognitive problemer, søvnforstyrrelser, led- og muskelsmerter, og en række autonome, neuroendocrine og immunologiske symptomer. Disse kriterier blev siden opdateret i de opfølgende Internationale Consensus Criteira (ICC), (Caruthers et al., 2011).

Efterfølgende udarbejdedes de amerikanske IOM-kriterier, som bygger på et omfattende review af over 9000 videnskabelige artikler (Committee on the diagnostic criteria for ME/CFS, 2015), som er dem CDC siden har anvendt, og som nu er videreudviklet i de nye britiske NICE-guidelines fra 29. oktober 2021, der afløste NICE’s gamle guidelines fra 2007, der anvendte de gamle kriterier. Lægehåndbogens redegørelse, som er forfattet af Per Fink m.fl., er fra den 20. september 2021, så det er forståeligt, at de ikke har anvendt de nye NICE-guidelines, men det er uforståeligt, at de fx

ikke har anvendt de nye CDC-kriterier, som er udarbejdet af det amerikanske Institute of Medicine (IOM, i dag kaldt NAM, National Academy of Medicine) i stedet for de gamle CDC-kriterier. Ved i Lægehåndbogen at kalde dem CDC-kriterier giver det indtrykket af, at man har anvendt de nyeste.

Som det fremgår af ovenstående, kan det være svært at hitte rede i disse skiftende betegnelser og diagnostiske kriterier. Derfor er det vigtigt at understrege, at den afgørende forskel på de gamle og de nye kriterier er, at disse sidste alle anvender PEM, som et obligatorisk hovedsymptom. Dette symptom indgår i Lægehåndbogens anbefalede kriterier: ”Forværret sygdomsfølelse i mindst 24 timer efter anstrengelse”, men kun som det sidste af 8 tillægskriterier, hvoraf kun fire skal være til stede (se også Fukuda et al., 1994). Selve formuleringen kan misforstås, da PEM-crashet er en forsinket reaktion, som hos de fleste ME-patienter manifesterer sig 24 timer efter den aktivitet, som har provokeret symptomet, og det varer rigtignok ofte i mere end 24 timer, ja endog ofte i flere dage, hvad det meget sjældent gør ved andre former for kronisk træthed (Jason et al., 2015, Chu et al., 2018, se også IOM-rapporten). PEM skal desuden udredes grundigt, hvor både frekvens og intensitet skal indgå, som fx i DePaul Symptom Questionnaire (DSQ)’s udvidede 10-item-PEM-skema (DSQ-PEM), som kan skelne mellem ME/CFS-patienter og patienter med kronisk træthed på grund af Multipel Sklerose, Post-Polio syndrom og andre former for træthed (Jason et al., 2018, Cotler et al., 2018). Lægehåndbogens ”PEM-lignende” symptom er som blot et tillægskriterie ikke et nødvendigt symptom, og der lægges da heller ikke op til en grundigere udredning af symptomet, hvilket betyder, at man ikke udreder specifikt for ME ved anvendelsen af Lægehåndbogens definition af ”Kronisk træthedssyndrom”. Det har alvorlige behandlingsmæssige følger.

Heller ikke hovedkriterierne i Lægehåndbogen er de samme som hovedkriterierne i de nye kriterier, selvom der er overlap. I Lægehåndbogen er hovedkriterierne (Fukuda-kriterierne), som alle skal være opfyldt, følgende: 1. medicinsk uforklarlig legemlig træthed, 2. mindst 6 måneders varighed, 3. symptomer skal være nyopståede, 4. ikke være relateret til udelukkende aktuelle belastninger, 5. bedres ikke af hvile, og 6. medfører udtalt funktionstab.

De nye hovedkriterier, som de fx fremgår af de nye NICE-guidelines, er følgende: 1. The most important symptom is PEM (Post Exertional Malaise), 2. Debilitating fatigue that is worsened by activity..... and is not significantly relieved by rest, 3. Unrefreshing sleep or sleep disturbance, and 4. Cognitive difficulties or “brain fog”. Disse sidste hovedkriterier svarer nogenlunde til dem, som også indgår i ICC- og IOM-kriterierne (de sidste inddrager dog yderligere som femte hovedsymptom: ”ortostatisk intolerans” (svimmelhed ved oprejsning fra liggende stilling).

Den danske definition er således klart anderledes og noget bredere end de snævrere kriterier, som i dag anvendes internationalt, sandsynligvis fordi Lægehåndbogen vil fastholde ME/CFS som en funktionel lidelse (og for øvrigt kun taler om ”kronisk træthedssyndrom”, men aldrig om ME), hvilket i hvert fald fremgår af Fink m.fl.’s statusartikel ”Fakta og myter om kronisk træthedssyndrom” i Ugeskrift for Læger (2021). Med de danske kriterier diagnosticeres derfor mange flere med udtalt træthed, som skyldes andre årsager end ME, og sandsynligvis også mange flere med ikke så udmattende træthed, som ved moderat og især svær ME.



Det amerikanske sundhedsinstitut IOM (svarende til det britiske NICE) foreslog i sit meget omfattende review fra 10. februar 2015 at redefinere ME/CFS, idet de mente, at betegnelsen ME ikke i tilstrækkelig grad karakteriserede lidelsen, ligesom CFS resulterede i "trivialization and stigmatization". Derfor foreslog de at kalde den "Systemic Exertion Intolerance Disease" (SEID), hvori PEM næsten opfattes som "patognomonisk", dvs både obligatorisk og specifik (ingen SEID uden PEM, ingen PEM uden SEID) – dette er mit udsagn (ikke deres) for at understrege den betydning IOM tillægger PEM, som for øvrigt behandles meget grundigt i IOM-rapporten ("Beyond ME/CFS. Redefining an illness", 330 sider, 2015). Denne nye betegnelse har tilsyneladende ikke vundet indpas, selvom den tydeligvis er mere præcis.

Det viser sig da også ifølge Lim and Son's review af de 8 mest anvendte diagnostiske kriterier, at de fem symptomer, som hyppigst overlapper, var de samme fem, som indgår som hovedsymptomer i SEID: foruden PEM, udtalt invaliderende træthed, kognitiv svækkelse, søvnforstyrrelser og ortostatisk intolerans. Tillige har disse forfattere opgjort, at der i de 8 sæt kriterier i alt indgik 30 symptomer, når supplerende symptomer (tillægskriterier) blev medtaget: heriblandt 9 neurologiske, 7 immunologiske, 5 autonome (dvs fra det autonome nervesystem), og 2 neurokognitive, hvoraf det jo klart fremgår, at ME selvfølgelig kan betegnes som en neurologisk sygdom eller mere præcist en neuroimmunologisk sygdom, herunder et post-infektiøst syndrom. Forfatterne understreger betydningen af neuroinflammation via microglia-celle aktivering, som findes udbredt ved PET-scanning, virus-induceret forstyrrelser i energistofskiftet i mitokondrierne (de cellestrukturer, "kraftværkerne", hvori energien dannes) og autoimmune skader på endotelcellerne, som beklæder indersiden af karvæggene, og skader på det autonome nervesystem, som regulerer en række vitale ubevidste funktioner, som puls, blodtryk, respiration, søvnrytme, stresshormonudskillelse m.v., i et samspil mellem det sympatiske og det parasympatiske system. De afslutter med at påpege den store forskel i forekomsten af ME/CFS afhængig af hvilke diagnostiske kriterier, som anvendes. Det kan variere fra 1,4% ved brug af Oxford-kriterierne og 0,8% ved brug af de gamle CDC-kriterier (som Lægehåndbogen anbefaler) til de meget lavere prævalenser ved anvendelse af de nye kriterier, der inkluderer PEM som obligatorisk hovedsymptom, helt ned til 0,17%, altså næsten med en faktor 10.

Jeg er ikke kompetent til at afgøre om PEM skal være et obligatorisk symptom (ingen ME/CFS uden PEM) eller om det også er specifikt (det findes kun ved ME/CFS, men ikke ved andre sygdomme), men som epidemiologisk læser af den gennemgåede biologiske litteratur (se efterfølgende), synes jeg, at rigtig meget taler herfor. I Fink m.fl.'s status artikel (2021) problematiserer forfatterne NICE-guidelines nye definition, ligesom Fink m.fl. i et læserbrev tidligere har kritiseret IOM-kriterierne (JAMA, 7. juli 2015). De påpeger, at PEM-symptomet er meget hyppigt hos patienter med kronisk træthedssyndrom og derfor ikke burde give anledning til at forkaste ældre studier af evidensen af afprøvede behandlinger. Desuden nævner de, at dette symptom findes ved andre sygdomme, herunder ved forskellige funktionelle lidelser og ved Long Covid. Endelig refererer de til studier, som ikke finder, at dem med PEM har sværere symptomer end dem uden PEM, alt sammen kritikpunkter, som forfægtes af 50 psykiatere (White et al., 2023).

Påstanden om, at PEM er meget hyppig ved kronisk træthedssyndrom afhænger helt af, hvordan dette defineres og hvilke diagnostiske kriterier, som anvendes, ligesom det i høj grad også afhænger af, hvordan PEM måles (klinisk subjektivt, validerede spørgeskemaer, objektive tests – se senere),

og hvilken frekvens og sværhedsgrad, der tages i betragtning. Standardiserede målingsinstrumenter er afgørende, da prævalensen af PEM er fundet at variere i samme population ved brug af forskellige instrumenter (IOM-rapporten, 2015, se også de tidligere refererede artikler af Jason et al.). Som det vil fremgå af epidemiologi-afsnittet, er det kun omkring 1 af 5 med udtalt kronisk træthed, som også har PEM, når dette hovedsymptom udredes ved brug af validerede målingsinstrumenter. At det også findes ved andre post-infektiose syndromer, som fx Long Covid er rigtigt, men netop dem med PEM, og det er en relativ stor andel af disse (mindst 10%), udvikler også ME

Jeg har ikke kunne finde belæg for påstanden om, at dem med kronisk træthed uden PEM skulle have samme sværhedsgrad af trætheden og andre symptomer, som dem med PEM, tværtom, som det vil fremgå senere (Nacuz et al., 2021, Bernhoff et al., 2022, Jason et al. 2022). Netop sværhedsgraden blev allerede tidligt fremhævet som afgørende i diagnostikken af ME/CFS (Komaroff et al., 1996, Hawk et al., 2006, se også IOM-rapporten) og det, der afgørende kunne bidrage til at skelne mellem ME og andre former for kronisk træthed, som fx ved ICF eller MS (Multipel Sklerose). Allerede i 2017 (dvs. før Fink m.fl.'s statusartikel) kunne en forskergruppe fra DePaul universitetet i Chicago (Jason et al., 2017) på to datamaterialer fra hhv. Chicago og Newcastle-on-Tyne vise, at en signifikant større andel af dem, som var diagnosticeret med ICC-kriterierne fra 2011 havde fået tildelt førtidspension end dem, som var diagnosticeret med Fukuda-kriterierne fra 1994, og at de første havde signifikant flere og sværere symptomer end de sidste. Det sidste var allerede vist af Jason m.fl. i 2002.

Men hvorom alting er, så kan jeg konstatere, at inklusionen af PEM som obligatorisk kriterie i stigende grad vinder indpas i andre lande, hvor et tiltagende antal af "sundhedsstyrelserne" for længst har indført de nye kriterier i deres vejledninger. Forskergrupper fra nogle af de bedste universiteter i verden mener, at der bør gennemføres nye undersøgelser med anvendelse af de nye diagnostiske kriterier, ikke blot om årsager, men også af ME's epidemiologi og i forbindelse med klinisk kontrollerede forsøg af mulige effektive behandlinger.

Udover de senere omtalte fysiske test til måling af PEM - ergometercykeltesten (CPET), styrkemålinger af håndgrebsstyrke eller quadriceps-muskelkraften og impedans-målinger - er der som nævnt udarbejdet standardiserede og validerede spørgeskemabaserede målinger af PEM (Cotler et al., 2018, Jason and Sunnquist, 2018), som bruges i mange lande i diagnosticeringen af ME/CFS. Skemaet i Cotlers "A brief questionnaire to assess post-exertional malaise" er herhjemme oversat af ME-foreningen, ligesom ME-foreningen også har fået oversat "ME/CFS: Praktiske anbefalinger om diagnostik og behandling" af den internationalt kendte ME-forsker, Carmen Scheibenbogen og hendes forskergruppe på Charité-hospitalet i Berlin, og fået oversat den britiske ME-forenings opsummering af NICE-guidelines (se ME-foreningens hjemmeside).

Et par rigtig gode oversigter over diagnostiske kriterier, klinisk diagnostik, symptomer og behandling findes desuden i to større pragmatiske review af hhv. det europæiske ME-forskningsnetværk EUMENE (Nacul et al., 2021), som to danske ME-forskere er medforfattere på, og en oversigt af amerikanske forskere fra de ledende ME-forskningscentre i USA (Bateman et al., 2021). som begge lægger stor vægt på PEM, som obligatorisk hovedsymptom. Men hverken Sundhedsstyrelsen eller de lægevidenskabelige selskaber har videreformidlet viden om PEM og om

målinger af PEM, selvom ME-foreningen i sin statusrapport, som blev sendt til Sundhedsstyrelsen i forbindelse med deres dialogmøde om funktionelle lidelser den 1. september 2016, tydeligt omtaler det. Derimod findes der vejledninger om funktionelle lidelser, men deri omtales hverken ME eller PEM. Det betyder, at danske praktiserende læger ikke er blevet oplyst om PEM og tilsyneladende gælder det også infektionsmedicinere, neurologer, internmedicinere og andre læger, som skal udrede og behandle ME-patienter. Det er jo set fra et patientperspektiv helt uforståeligt og har kun bidraget til at gøre det værre for mange ME-patienter.

Alt dette har også indflydelse på kodepraksis af ME/CFS. Hvis ME ikke udredes korrekt, kan den heller ikke kodes korrekt. WHO har siden 1969 opfattet ME som en neurologisk lidelse med koden 796.0 i ICD-8 versionen, og siden ICD-10 revisionen fra 2016 klassificeret den som "Post-Viral Fatigue Syndrome" (PVFS) under neurologiske sygdomme med koden G93,3 og underkoden G93.3A for "Benign Myalgia Encephalomyelitis", men "Benign" blev fjernet i 2019-versionen, da ME er en af de mest invaliderende sygdomme. Der skal ifølge WHO ikke mere kodes for CFS, men ved udtalt træthed, som ikke skyldes ME, i stedet kode det som "malaise and fatigue" (kode R53) eller "neurasthenia" (kode F48), og WHO understreger udtrykkeligt, at ME skal udelukkes, hvis disse koder anvendes, hvilket jo ikke er muligt i Danmark, da WHO's kode for ME stort set ikke anvendes. I den nye ICD-11, som indførtes i 2020 kodes ME under neurologiske sygdomme med betegnelsen PVFS under koden 8E49, mens "fatigue" i sig selv eksplicit udelades fra denne kode, men skal kodes som MG22, igen efter udelukkelse af ME.

I langt de fleste lande, som vi plejer at sammenligne os med, anvendes således WHO's kode af ME, som en neurologisk lidelse, enten med koden for "Post-viral træthedssyndrom", G93.3, eller som Myalgisk Encephalomyelitis" med underkoden G93.3A i følge ICD-10 klassifikationen og 8E49 i den nye ICD-11-klassifikation. Disse anbefales da også af Sundhedsstyrelsen i dets vejledning til sundhedspersonale vedr. "Kodning af funktionelle lidelser" fra januar 2020 (dog med de danske betegnelser DG933 og DG933A). Men i denne vejledning tilføjes desuden andre koder, som relaterer til den danske betegnelse "funktionelle lidelser" som "kronisk træthedssyndrom" klassificeres under. Som det formuleres af Fink m.fl.'s i ovennævnte statusartikel; "I Danmark anvender vi desuden diagnoserne funktionel lidelse, multiorgantypen (DR688A9A) eller almen-/træthedstypen (DR6889B1)", uden at der dog gøres rede for de diagnostiske kriterier for disse nye koder. Men det er koder, som ikke bruges internationalt og ikke indgår i WHO' ICD-10 eller i den nye ICD-11-klassifikation, og som vi skal se i nedennævnte afsnit har skabt uheldig forvirring i opgørelsen af ME's forekomst i Danmark.

### 3. Om forekomsten og sværhedsgraden af ME (epidemiologi)

De hjemlige problemer med de diagnostiske kriterier gør det meget vanskeligt at estimere prævalensen af ME/CFS, hvorfor en forekomst af ME-patienter på 15.000 i DK, som nævnes af ME-foreningen er lidt af et gæt. Der er publiceret flere systematiske gennemgange af artikler om forekomsten, som alle viser en betydelig variation, især på grund af de forskellige diagnostiske kriterier, som er anvendt. Forekomsten skønnes at ligge mellem ca. 0,1% og 2% afhængig af de anvendte kriterier, sted og tid (Lopez et al., 2020, Lim et al., 2020, Mirin et al., 2020).

En af de første undersøgelser af CFS's prævalens blev gennemført i Australien i 1980'erne (Lloyd et al. 1990). (På dette tidspunkt var det endnu ikke blevet anerkendt internationalt at kalde syndromet for ME/CFS). Det byggede på indsamling af kliniske data fra praktiserende læger og hospitaler i Richmond Valley, New South Wales, med en population på 114.000 indbyggere. Der fandtes og diagnosticeredes 47 patienter med CFS byggende på Holmes-kriterierne fra 1988. Den gennemsnitlige alder for sygdomsdebut var 28 år og 43% var ude af stand til at passe deres arbejde eller deres uddannelse. Der estimeredes en prævalens den 30. juni 1988 på 37 tilfælde per 100.000 indbyggere (0,037%), der betragtedes som et konservativt estimat, da indsamlingsmetoden ikke tillod at indfange mange lette til moderate CFS-tilfælde i den lokale befolkning. Fordelingen på social status svarede dog til den, som fandtes i den lokale befolkning. Men dertil kommer også, at anvendelsen af Holmes kriterier er de eneste gamle kriterier, som er særdeles strikte, og derfor altid fører til de laveste prævalenser. (Den fundne prævalens ville blot svare til lidt over 2.000 CFS-tilfælde herhjemme, hvilket ville være klart undervurderet).

Den blev fulgt op af CDC's studie af forekomsten af CFS i fire byer i USA (Atlanta, Wichita, Grand Rapids og Reno) i perioden september 1989 – august 1993 (Gunn et al., 1993, Reys et al., 1997). Det byggede på lægeindberetninger om 648 patienter med svær, funktionshæmmende træthed, som ikke kunne forklare med kendt somatisk eller psykiatrisk sygdom. I alt 565 af disse patienter samtykkede i efterfølgende at blive interviewet og helbredsundersøgt af trænedede sygeplejersker. Knap en fjerdedel (130 patienter) kunne klassificeres som havende CFS ud fra Holmes-kriterier. De estimerede prævalensrater varierede over tid (fire år) og sted (fire byer) fra 4,0 til 8,7 per 100.000 indbyggere, altså endnu lavere end ovenstående. Gennemsnitsalderen var omkring 30 år, hvilket er lavt sammenlignet med langt de fleste senere studier, og 85% var kvinder. Varigheden siden sygdomsdebut var 6,7 år. Men 96% havde gennemført "high school" og 38% var højtuddannede, så undersøgelsespopulationen var ikke særlig repræsentativ. Prævalensen tyder også på at være stærkt underestimeret, især fordi den kun byggede på lægeindberetninger om svær træthed og anvendelsen af de strikte kriterier.

En af de første repræsentative befolkningsstudier (community-based study) af CFS, blev gennemført i 1995-1998 af den amerikanske forskningsgruppe fra DePaul universitetet i Chicago under ledelse af ME-forskeren Leonard A. Jason (Jason et al., 1999, 2000, 2001, 2002). Det er efter min mening et af de bedst designede og bedst gennemførte studier, selvom det er et ældre studie, som anvendte de gamle kriterier, der forelå dengang. I alt 18.673 (65,1% af de 28.673 stikprøveudvalgte) voksne blev i første omgang telefoninterviewet, og dem som havde CFS-lignende symptomer blev derefter klinisk undersøgt. På grundlag af anvendelsen af både Holmes-kriterierne fra 1988 og Fukuda-kriterierne fra 1994 fandtes CFS hos 78 dvs. en prævalens på 0,42% (420 per 100.000), og prævalensen var højere blandt afroamerikanere og latinamerikanere end hos hvide amerikanere. Dem der opfyldte de strikte, om end gamle, Holmes-kriterier, havde flere symptomer og større funktionsevnetab end dem, som kun opfyldte de bredere Fukuda-kriterier. I en senere clusteranalyse af symptomerne på disse patienter fandtes en alvorligere grad af anstrengelsesudløst træthed og af kognitive problemer end hos dem med såkaldt idiopatisk kronisk træthed (ICF), som ikke opfyldte Holmes-kriterierne (Jason et al., 2002). Tilstedeværelsen af tydelig PEM var det hovedsymptom som klart adskilte disse to grupper, også fra dem, som blot havde kronisk træthed af andre årsager. De gør opmærksom på, at PEM allerede indgik som hovedsymptom i de såkaldte

London-kriterier, som blev udarbejdet på samme tid (Dowset et al., 1994), men yderst sjældent siden er anvendt, da anvendelsen af de bredere Fukuda-kriterier kom til at tage overhånd både i forhold til de snævre Holmes-kriterier (1988) og de endnu bredere Oxford-kriterier fra 1991.

I et senere studie (Jason et al., 2003) har forskergruppen fra DePaul universitetet i Chicago sammenlignet de CFS-patienter som var diagnosticeret på grundlag af PEM som obligatorisk hovedsymptom (de kaldte den ME-gruppen) med de CFS-patienter, som var defineret på grundlag af Fukuda-kriterierne (blev kaldt CFS-gruppen), og en gruppe med kronisk træthed på grund af psykiatriske sygdomme (blev kaldt CF-psykiatri-gruppen). De fandt signifikante forskelle i forekomsten af 22 symptomer mellem ME-gruppen og CF-psykiatri-gruppen, men kun signifikante forskelle i forekomsten af 8 symptomer mellem CFS-gruppen og CF-psykiatri-gruppen, og tillige signifikante forskelle mellem ME- og CFS-gruppen. Jasons forskningsgruppe har senere opsummeret fundene i en epidemiologisk review-artikel (Jason et al., 2009). Disse fund viser - sammen med de mange andre fund, som var grundlaget for etableringen af Canada-kriterierne (Carruthers et al., 2003) - tydeligt, at betydningen af PEM blev anerkendt for over 20 år siden.

I et tredje amerikansk prævalensstudie (Bates et al., 1993) estimeredes prævalensen af CFS på grundlag af 1.000 konsekutive patienter med træthed hos praktiserende læger (fem blev dog ekskluderet af forskellige grunde). I alt 273 (27%) patienter selvrapporterede usædvanlig træthed af mindst 6 måneders varighed, som funktionsmæssigt påvirkede deres dagligdag. Ved en efterfølgende klinisk undersøgelse fandtes dog somatiske eller psykiatriske sygdomme, som kunne forklare den kroniske træthed hos 186 (69%). Kun hos 85 (8,5%) af de 995 kunne der ikke findes nogen årsag til den kroniske træthed. Der fandtes CFS-prævalenser, som varierede fra 0,3% (Holmes-kriterier fra 1988) til over 1,0% (Australien- fra 1990 og Oxford-kriterierne fra 1991).

I et fjerde amerikansk prævalensstudie (Buchwald et al., 1995) af 4.000 tilfældigt udtrukne medlemmer af en sundhedsorganisation i det nordvestlige USA (the Pacific Northwest Health Care System) deltog 3.006 (77%) i interviews og kliniske undersøgelser af kronisk træthed. Afhængig af valg af diagnostiske kriterier og forskellige antagelser om forekomsten af CFS hos ikke-deltagerne, estimeredes prævalenser fra 75 til 267 per 100.000 (0,075% til 0,267%). En tilsvarende prævalens på 0,24% (235 per 100.000) fandtes i et tilsvarende studie (telefoninterview af en stikprøve, efterfulgt af klinisk undersøgelse) i den amerikanske by Wichita i Kansas (Reyes et al., 2003). Prævalensen var højere hos kvinder end hos mænd (373 versus 83 per 100.000). Det ser således ud til, at prævalensen af CFS i 1990'erne i USA, byggende på en kombination af de snævre Holmes-kriterier fra 1988 og de bredere Fukuda-kriterier fra 1994, var under 0,5% (500 per 100.000).

Et af de første europæiske prævalensstudier blev foretaget af en forskningsgruppe fra det psykiatriske institut på Kings College i London (Wesseley et al., 1997). Alle voksne i alderen 18-45 år, som var registreret i fem lægepraksis, blev i en første fase i 1992 screenet med forskellige målingsinstrumenter af træthed, funktionsevne, symptomer og sygdomme. I næste fase i 1993 blev de inkluderede delt i to grupper, en viral gruppe med dem, hvor den praktiserende læge havde mistanke om en virusinfektion forud for trætheden (i alt 1.199 patienter), og en non-viral gruppe, hvor det ikke var tilfældet (i alt 1.177 patienter). Begge grupper blev i en tredje fase inviteret til klinisk undersøgelse seks måneder senere. Der blev anvendt tre definitioner på kronisk træthed: CF

(chronic fatigue) hos alle dem, som på Chalders træthedsskala scorede over en vis værdi efter seks måneder, ICF (idiopathic CF), hos dem, som ikke opfyldte kriterierne for CFS, og endelig dem med CFS defineret ved anvendelse af fire sæt diagnostiske kriterier (Holmes- 1988, Australske- 1990, Oxford- 1991 og Fukuda-kriterierne 1994). Der fandtes en CF-prævalens på 11,3%, en ICF-prævalens på 9,0% og en CFS-prævalens på 2,6% (Fukuda-kriterier), 2,2% (Oxford-kriterier), 1,4% (Australske-kriterier) og 1,2% (Holmes-kriterier). Der fandtes ikke den store forskel hos den virale og den non-virale gruppe, men under halvt så lave prævalenser hos dem, som ikke havde ”psykologisk comorbiditet”. Dette analyserede forfatterne videre på i andre artikler, som mødte en hel del kritik, især da de i en artikel i Lancet konkluderede, at der ikke var nogen association mellem virusinfektion og CFS, mens der var en signifikant association mellem psykologisk comorbiditet og CFS. Det undrede andre forskere, at prævalensen for CFS var så høje, selv når Holmes kriterier blev anvendt, og at der var så stor en andel som havde ”psykologisk comorbiditet”, som burde have udelukket dem. Inddelingen i en viral og en ikke-viral gruppe var ellers godt tænkt, som et falsifikationsforsøg, det var bare dårligt udført og præget af et ideologisk sigte.

Et andet britisk prævalensstudie af forskere fra bl.a. London School of Hygiene and Tropical diseases blev gennemført i perioden 2007-2010 i tre forskellige regioner i England med forskellige befolkningsmæssig sammensætning – London, East Anglia og East Yorkshire (Nacuz et al. 2011). Der udvalgte 29 almen praksis i disse tre regioner, der havde tilmeldt 140.000 indbyggere, til deres praksis. De praktiserende læger blev i første omgang bedt om via deres elektroniske data at identificere alle de patienter i aldersgruppen 18-64 år for følgende primære diagnoser: Kronisk træthed, CFS, postviralt træthedssyndrom, postinfektøst encefalitis, og fibromyalgi. Der fandtes 573 patienter med disse diagnoser, som herefter blev bedt om at deltage ved at tilbagesende et spørgeskema, som blandt andet indeholdt en symptomliste, og deltage i en efterfølgende klinisk undersøgelse. I alt 62 patienter blev ekskluderet, da de viste sig at have andre sygdomme, som kunne forklare deres træthed. I alt 387 af de resterende 510 deltog dvs. 76%, som fordelte sig med ca. 1/3 i hver af de tre regioner. Ca. 70% var kvinder og medianalderen var 49 år. Der anvendtes tre forskellige sæt af diagnostiske kriterier – Fukuda-kriterierne, Canada-kriterierne og et sæt kriterier, som forfatterne tidligere selv havde udviklet (Epidemiological Care Definition, ECD). Et år efter genundersøgte deltagerne med henblik på at kunne estimere incidensen (nye tilfælde). I alt 17 af de 29 nye tilfælde deltog (58,6%).

I alt 278 viste sig at opfylde de udvalgte diagnostiske kriterier (265 prævalente cases og 13 incidente cases), mens 122 blev betragtet som non-cases. Langt de fleste opfyldte Fukuda-kriterierne (97,1%), mens ca. halvdelen (52,5%) opfyldte Canada-kriterierne og kun 16,9% opfyldte ECD-kriterierne. Justeret for deltagelsesprocenten estimeredes en prævalens på 0,20% (dvs. 200 per 100.000), lidt højere i London (0,31%), som havde den største andel af etniske minoriteter, end i East Anglia (0,25%) og East Yorkshire (0,14%). Den højeste prævalens blev fundet blandt kvinder i London (0,48%). Incidensen blev estimeret til 0,15 promille per år (dvs. 15 per 100.000 – det ville svare til knap 1.000 nye årlige tilfælde i Danmark). Der gøres i diskussionen opmærksom på, at estimererne var noget lavere end de prævalenser, som var fundet i andre studier med udgangspunkt i almen praksis (som fx ovennævnte af Wesseley et al., 1997), især af de studier, som anvendte Fukuda-kriterierne, hvilket før 2011 var de langt de fleste. Tillige var de estimerede prævalenser lidt lavere end prævalensen i repræsentative befolkningsstikprøver, som f.eks. ovennævnte amerikanske

studie af Jason et al. (1999). Det skyldes efter deres opfattelse, at der er en del CFS-patienter, som ikke kommer til læge eller er blevet fejlagtigt diagnosticeret, fx som psykisk lidelse.

Der var andre interessante fund i dette studie. I alt 58% af cases mente, at deres CFS-symptomer var initieret af en infektion (heraf 74% af en virusinfektion), mens 25% mente, at det var stress, som havde trigget deres symptomer, 11% at det var et traume eller en operation og 6% af andre udløsende årsager. De hyppigste symptomer var udover PEM og træthed, søvnproblemer (97%), kognitive problemer (95%) og muskelsmerter (74%). Symptomerne var signifikant hyppigere hos den halvdel, som opfyldte Canada-kriterierne end hos den halvdel, som kun opfyldte Fukuda-kriterier, især alvorligheden af symptomerne var værre end hos den første gruppe.

Det første nordiske prævalensstudie blev gennemført i Island i begyndelsen af 2000'erne (Lindal et al., 2002). Heri udvalgte en repræsentativ stikprøve af 4.000 voksne indbyggere, som fik tilsendt et spørgeskema med 95 spørgsmål, som blandt andet dækkede fire af de dengang mest anvendte diagnostiske kriterier (Holmes-, Australiske-, Oxford- og Fukuda-kriterierne). I alt besvarede 2.471 (63%) personer spørgeskemaet. Prævalensen varierede fra 0 til 4,9% (kvinder, mænd i parentes): 7,8% (11%, 2,8%) ifølge Australiens-kriterierne, 3,8% (5,1%, 2,1%) ifølge Oxford-kriterierne, 2,2% (3,0%, 1,1%) ifølge Fukuda-kriterierne, og 0% ifølge Holmes-kriterierne. Sammenlignet med Jason m.fl.'s ovenfor omtalte repræsentative befolkningsbaserede undersøgelser er prævalens-estimerne påfaldende høje og afvigende lavt for estimatet byggede på Holmes-kriterier.

I et systematisk review har en koreansk forskningsgruppe fra Dajeon universitetet (Lim et al., 2020) metaanalyseret alle prævalens-studier fra det første blev publiceret i 1990 til slutningen af 2018. De fandt 46 studier, som opfyldte udvælgelseskriterierne, fra 13 lande med lidt over 1 million deltagere. I alt 30 studier med i alt 540.901 deltagere var baseret på stikprøver af lokale befolkningsgrupper og 16 studier med i alt 545.075 var baseret på data fra praktiserende læger. Der blev anvendt 8 forskellige diagnostiske kriterier: i 34 af i alt 56 datasæt anvendtes de ældre Fukuda-kriterierne (CDC-1994) og i 8 datasæt anvendtes de endnu ældre Holmes-kriterier (CDC-1988), mens der i 12 datasæt anvendtes de nyere kriterier, som fx de Canadiske kriterier (CCC fra 2003) eller dennes internationale videreudvikling (ICC fra 2011). De 46 af de 56 datasæt var fra studier, som blev gennemført før 2011 (38 af de 46 studier blev publiceret mellem 1990 og 2010). Det er nok forklaringen på, at forfatterne anvender betegnelsen CFS/ME, da de fleste studier før 2011 benyttede betegnelsen CFS, mens betegnelsen ME/CFS hovedsageligt blev anvendt efter 2011. Der blev anvendt tre beregningsmetoder i estimeringen af prævalensen: 1. den gennemsnitlige prævalens, som er gennemsnittet af de enkelte studiers estimerede prævalenser, 2. den "pooled" prævalens, som er det samlede antal rapporterede tilfælde af CFS/ME divideret med det samlede antal deltagere fra alle studier tilsammen, og 3. den metaanalytiske prævalens, som blev beregnet ud fra en såkaldt "random effect model", der to hensyn til heterogeniteten i studierne.

Der fandtes forskellige estimater af prævalensen afhængig af beregningsmetode: en gennemsnitlig prævalens på 1,40%, en "pooled" prævalens på 0,39% (5370/1.387.787) og en metaanalyse-prævalens på 0,68%. Metaanalyse-prævalensen var lidt højere i de befolkningsbaserede studier end i studier, som byggede på data fra almen praksis (0,76% versus 0,63%). Metaanalyse-prævalensen var højest ved anvendelse af Oxford-kriterierne (1,41%), efterfulgt af Fukuda-kriterierne (0,89%),

Australiens-kriterierne (0,79%), Holmes-kriterierne (0,17%) og de nye CCC- eller ICC-kriterier (0,17%), dvs. at de nye kriterier medfører en 5-8 gange lavere prævalens end de gamle kriterier (bortset fra de gamle men strikte Holmes-kriterier). Den gennemsnitlige prævalens for det flertal af datasæt, som anvendte Fukuda-kriterier var 1,46% (1.460 per 100.000), hvilket må betragtes som meget højt. Det ville svare til 85.000 herhjemme. Det tyder på, at det mere er en prævalens for CFS end for ME.

Et systematisk review af europæiske prævalensstudier, som blev gennemført af forskere fra det europæiske EUROMENE-netværk, blev publiceret lidt senere samme år (Estevez-Lopez et al., 2020). Det var meget strikt i sin udvælgelseskriterier idet det kun inddrog prævalensstudier efter 1994, som byggede på fem udvalgte diagnostiske kriterie-sæt (fx ikke Oxford eller Australien-kriterierne) og kun studier, hvor forskerne selv havde indsamlet data ved interview, målinger og kliniske undersøgelser, men ikke fx registerdata. Det medførte så også, at de kun godkendte tre prævalensstudier, herunder de ovennævnte to engelske og det islandske prævalensstudie med prævalenser, som varierer fra 0,1% til 2,2%. Forfatterne var selv overraskede over, at der kun fandtes så få europæiske studier, som var forenelige med deres udvælgelseskriterier. De anbefalede derfor, at fremtidige studier skulle: 1. bygge på screening af repræsentative stikprøver af lokale befolkninger og ikke bare på data fra praktiserende læger eller fra hospitaler, 2. indhente kliniske data for at sikre sig viden om de symptomer, som indgår i de nyeste diagnostiske kriterier, 3. gennemføre kliniske undersøgelser med henblik på udelukkelse af andre sygdomme, som kunne forklare den kroniske træthed, og 4. kun anvende de nyeste diagnostiske kriterier.

To af de udelukkede prævalensstudier var to norske studier, der kun anvendte registerdata. Da langt de fleste ME-patienter med moderate eller svære symptomer har været indlagt, endda ofte flere gange på diverse afdelinger, medtages de her, ikke mindst fordi de har stor relevans for danske forhold. De dækkede både perioden før og efter 2011 (Bakken et al., 2014, Hilland et al., 2021). I det første studie indhentes oplysninger i det norske landspatientregister om alle patienter, som var registreret med WHO-diagnosekoden på ME/CFS – G93.3 for femårsperioden 2008-2012. De fandt i alt 5.809 patienter, som var nyregistrerede med denne kode, heraf 75,4% kvinder. Det svarede til en årlig incidens på 25,8 per 100.000 personår (varierede mellem 24,8 og 27,8 på de enkelte år), højere for kvinder med 39,4 per 100.000 personår end for mænd med 12,9 per 100.000 personår, dvs med en kvinde/mand-ratio på 3,2. De fandt tillige to toppe med de højeste incidenser blandt hhv. 10-19-årige og 30-39-årige med hver over 40 per 100.000 personår. Forfatterne understreger, at der nok er tale om en underestimering af den sande incidens i hele befolkningen, da mange lette tilfælde ikke blev indlagt. Men der kan også være tale om en vis overestimering, da flere af disse nyregistrerede allerede var prævalente tilfælde, som havde haft ME i lang tid før de blev indlagt.

Det nyeste studie (Hilland et al., 2021) indhentede også data i det norske landspatientregister via sygdomskoden G93.3 på nyligt diagnosticerede ME-patienter i treårsperioden 2016-2018 og sammenlignede incidensen med det tidligere norske studie, som estimerede incidensen i perioden 2008-2012. De fandt 5.556 nye tilfælde i treårsperioden svarende til en incidens på 36,1 per 100.000 per år mod 25,8 per 100.000 per år i den tidligere femårsperiode, dvs. en stigning på ca. 40%. Det ville svare til lidt over 2.000 nye tilfælde om året i Danmark. Men anvendelsen af diagnostiske kriterier ændredes i løbet perioden fra 2008 til 2018. Den nye, snævre ME-definition



vandt først indpas i de seneste år. Først midt i perioden (i 2014) udarbejdede det norske Helsedirektorat en vejledning, som anbefalede anvendelsen enten af Canada-kriterierne fra 2003, som inkluderer PEM som obligatorisk hovedsymptom, eller de dengang meget anvendte Fukuda-kriterier fra 1994. Derfor er incidensen sandsynligvis overestimeret og burde ikke være højere i den sidste periode, hvor de snævrere kriterier anvendtes. Men der kan også være tale om en stigende diagnosticeringsaktivitet i nyere tid. I Norge var der allerede i de år etableret ME/CFS-enheder på de fire universitetshospitaler og et nationalt kompetencecenter på Oslo Universitetshospital.

I Danmark er der ikke gennemført specifikke studier af forekomsten af ME byggende på de nye diagnostiske kriterier, men en befolkningsundersøgelse af funktionelle lidelser af Dantoft et al. (2017). Heri indgår CFS som en af fem funktionelle lidelser, men det fremgår ikke hvilke diagnostiske kriterier, der er anvendt, blot at det bygger på et telefonbesvaret interviewskema og en række tests. Det fremgår af en tabel, at der bl.a. er stillet følgende spørgsmål: ”In the last 12 months, how much have you been bothered by excessive fatigue?”, og det angives i tabellen, at 1,3% af mændene og 3,5% af kvinderne har været meget generet af udtalt træthed. I en anden tabel angives prævalensen af ”selvrapporterede funktionelle somatiske syndromer”, heriblandt om en læge nogensinde har fortalt dem, at de lider af ”Chronic fatigue syndrome” med en prævalens på 1,1% hos mænd og 1,3% hos kvinder. Nu er udtalt træthed (excessive fatigue) en meget bred betegnelse, da dette også findes ved en række alvorlige, kroniske sygdomme eller ved ICF, som intet har med ME at gøre. Dertil kommer, at deltagelsen var meget lav (kun ca. en tredjedel) og det var især dem med lav uddannelse og lav indkomst, som ikke deltog. I deres brev til Folketinget nævner Fink m.fl. en prævalens på 1-2%, hvilket svaret til mellem 50.000 og 60.000 i Danmark, som viser, at det baseres på meget brede diagnostiske kriterier.

Ifølge en tysk avisartikel skulle der være mellem 70.000 og 400.000 i Tyskland med ME/CFS, hvilket ville svare til mellem 5.000 og 30.000 herhjemme – et særdeles bredt interval. Dog har enkelte prævalens studier vist mere realistiske estimater på hhv. 0,3% i 1993 og 0,6% i 2020 (Medizinreport, Deutsche Ärzteblatt, 19, maj 2023). I UK rapporterer den britiske ME-association en prævalens på 250.000, hvilket svarer til 0,3%, som virker sandsynligt. I USA oplyses en prævalens mellem 1 og 2,5 millioner (Mirin et al., 2020), hvilket svarer til mellem 0,3% og 0,7%. I den nylige debat om ME i det skotske parlament nævntes omkring 20.000 i Skotland, som svarer til 0,4%. Og i Sverige nævnes et antal på 10.000, hvilket kun svarer til 0,1% (Bernhoff et al., 2022).

Så det er meget muligt, at prævalensen nærmere er under 0,5%, måske 0,25% eller mindre, hvilket cirka ville svare til de påståede ca. 15.000 i Danmark. Det ville også svare til de ca. 100 af 40.000 (0,25%) som fandtes i senere omtalt kohorte undersøgelse af sygeplejersker (Palacios et al., 2023), hvor der tillige fandtes 500 (1,25%) med udtalt træthed (severe fatigue). Med sammenlagt 600 af 40.000 (1,5%) med udtalt træthed (ME plus severe fatigue), så svarer det også meget godt med Dantoft et al.’s undersøgelse af forekomsten af udtalt træthed i Danmark. Og hermed fremgår det også, at definitionen i det danske studie også dækker udtalt kronisk træthed af andre årsager end ME. Det passer med, hvad der fremgår af nogle af de ovennævnte artikler, at kun en mindre andel (måske en af fem) blandt dem med udtalt kronisk træthed har ME.

Vi kender heller ikke andelen med mild (mindst 50% reduceret arbejdsevne, men klarer sig selv, dog med indskrænkede aktiviteter), moderat (oftest ikke arbejdende, nærmest hjemmehundne, hyppige hvileperioder, behov for hjælp med daglige gøremål), svær (hjemmehundne, ofte delvis sengeliggende, behov for hjælp) og meget svær ME (permanent sengeliggende, dagligt afhængig af hjælp med alle gøremål). I en nylig norsk artikel af patienter med svær og meget svær ME (Sommerfeldt et al., 2023), som byggede på henvendelser til ca. 6.000 medlemmer af den norske ME-forening, fandt man knap 500 med svær eller meget svær ME (444 med svær og 47 med meget svær ME), dvs. mindre end 10%, men der kan være flere, som ikke er den norske ME-forening bekendt. Det må under alle omstændigheder siges at være et stort antal permanent sengeliggende patienter for en enkel sygdom, som ser ud til ikke at få en tilstrækkelig behandling og pleje. Nogle var ikke i stand til at tale, vende sig i sengen, eller spise. I alt 15 måtte sondemades eller få føden via intravenøst drop. Flertallet af de svært syge ME-patienter oplevede, at de ikke fik tilstrækkeligt hjælp og at sundhedspersonalet ikke troede på deres symptomer, og en tredjedel meddelte, at de faktisk fik det værre af kontakten med sundhedspersonalet. Det er derfor et betydeligt dansk sundhedsproblem, at vi ikke har et rimeligt skøn over, hvor mange, som er sengeliggende med ME.

En dansk undersøgelse af livskvaliteten hos 103 ME-patienter af forskere fra Ålborg universitet (Hvidberg et al., 2015), som var medlemmer af ME-foreningen, fandt en meget ringe livskvalitet i 2013 sammenlignet med en stikprøve af befolkningen, og livskvaliteten hos ME-patienter var ringere end livskvaliteten i en lang række andre patientgrupper, som fx patienter med diabetes, KOL, kræftsygdomme, leddegigt, sklerose, skizofreni, hjertesvigt, m.fl., målt med samme målingsinstrument. Tilsvarende er også fundet i udenlandske undersøgelser. ME bliver betragtet, som den lidelse, hvor der scores lavest på livskvalitetsindekser (Komaroff 2021).

En amerikansk undersøgelse af forskere fra ME-kompetencecentre ved Stanford universitetet og Harvard universitetet blev symptomer og biokemiske parametre grundigt belyst hos 20 ME-patienter med svær ME (diagnosticeret på grundlag af ICC-kriterierne) og 10 raske kontroller (Chang et al., 2021). Deres helbredsstatus og symptomer blev undersøgt med en række validerede spørgeskemaer. Alle ME-patienterne havde de hovedsymptomer, som indgik i de diagnostiske kriterier (PEM, træthed med funktionstab, søvnforstyrrelser og kognitive problemer), og tillige en række andre af de symptomer, som er tillægskriterier (som smerter, orthostatisk intolerans, influenza-lignende symptomer, intolerans overfor sensoriske stimuli, mave-tarmproblemer, m.v.). I alt 12 symptomer blev kategoriseret og derefter rangordnet efter, hvad der påvirkede patienterne mest i deres dagligdag (de skulle nævne de tre symptomer, som de fandt værst). I alt fandt 85%, at PEM/træthed var værst, derefter smerter (65%), kognitive problemer (50%), orthostatisk intolerans (45%), søvnforstyrrelser (35%), og sensoriske forstyrrelser (30%). Livskvaliteten fandtes ringere end hos mange andre alvorlige kroniske sygdomme.

I en svensk undersøgelse af forskere fra Karolinska Institutet i Stockholm (Bernhoff et al., 2022) af patienter, som var henvist til Bragée-klinikken til udredning for ME/CFS fandtes 205 at opfylde de Canadiske (CCC) kriterier, som inkluderer PEM som obligatorisk symptom, mens 57 ikke opfyldte disse kriterier og derfor ikke betragtedes som ME-patienter, om end de havde flere symptomer på kronisk træthedssyndrom. Resultaterne fra en spørgeskemaundersøgelse af disse, som inkluderede SF-36-instrumentet til måling af funktions- og livskvalitet viste, at dem med ME/CFS (med PEM)

havde lavere fysisk funktion, lavere social funktion, værre smerter og dårligere helbred end dem uden PEM, mens der ikke fandtes forskel på angst, depressive symptomer og emotionelle faktorer. I sammenligningen med ME/CFS-patienter fra tidligere studier, som også havde anvendt SF-36, men havde benyttet de gamle bredere diagnostiske kriterier, var de svenske ME/CFS-patienter med PEM klart dårligere. Forfatterne understreger, at deres ME/CFS-patienter var blevet stresset sekundært til deres ME-symptomer og af den måde de blev udredt, misforstået og fejlagtigt behandlet på.

En af de ME-patienter, som nøje har gengivet sin personlige historie om, hvor invaliderende en sygdom ME kan være er amerikaneren Whitney Dafoes i sin artikel ”Extremely Severe ME/CFS – a personal account” (2021), som jeg personligt stærkt kan anbefale at læse. Det lykkedes ham efter mange års total isolering i sin seng at kæmpe sig yderst langsomt op i en kørestol, men han har desværre nu fået et tilbagefald. Hans fortælling er både sørgelig, munter og yderst lærerig, hvis man vil kende til sygdommen og kampen for at undgå hovedsymptomet PEM.

En dansk rapport af La Cour m.fl. (2022) har beskrevet 19 hjemmebesøg hos sengeliggende svært ME-syge patienter i Danmark, som klart demonstrerer, hvor dårligt de har det, og hvor svigtet de føler sig. De fleste havde haft meget dårlige relationer til sundhedsvæsenet og havde nærmest opgivet hjælp fra den side. De blev passet af deres pårørende. Tilsvarende fremgår af en større norsk rapport af Schei m.fl. (2019) udgivet af den norske ME-forening, som byggede på resultaterne fra en omfattende spørgeskemaundersøgelse af patienter med svær og meget svær ME, der senere fremkom som en artikel (Sommerfeldt et al., 2023). Den danske ME-forening har samlet en række sygehistorier af patienter med svær ME, som viser, hvordan adskillige patienter med svær ME har været igennem forværende forløb efter flere genoptræningsforløb før de efter flere år endelig fik den korrekte diagnose. En europæisk undersøgelse af tiden fra sygdomsdebut til diagnosticering af ME i forskellige europæiske lande viser, at det i Danmark tager 6 år, mens det tager 5 år i Norge (se ME-foreningens medlemsblad nr. 1, 2023). Det bygger imidlertid på oplysninger fra medlemmer af de enkelte landes ME-foreninger, som jo er stærkt selekterede.

Vi står derfor i den mærkværdige situation i DK, at vi reelt ikke præcist ved, hvor hyppigt ME er. Vi kan end ikke engang estimere hyppigheden af ME i Danmark, da de anvendte koder slet ikke er anvendelige til præcise estimater af en herhjemme ikke veldefineret tilstand. Det fremgår tydeligt af Sundhedsministeren svar fra 23. juni 2021 på en forespørgsel fra Folketingets sundhedsudvalg den 27. april 2021 om ”hvad Sundhedsdatastyrelsen kan oplyse om brugen af diagnosekoden DG933A”, som er den danske underkode for ME af WHO-koden DG933 for ”Post-viralt træthedssyndrom”. På basis af tal fra Landspatientregisteret oplyses, at antallet af unikke patienter, som havde fået enten koden DG933 eller underkoden DG933A var 203 i 2017, 208 i 2018, 115 i 2019 og 161 i 2020. Tillige oplyses, at der i en 4-årsperiode (13/3-2017 - 10/5-2021) på Centrene for Funktionelle lidelser kun var registreret 6 unikke patienter med koden DG933 (Postviral træthedssyndrom) og kun 14 med underkoden DG933A (ME), mens der under de særlige danske funktionelle koder DR688A9A (Funktionel lidelse af typen multiorgan) var registreret 461 unikke patienter, og for koden DR688A9B1 (Funktionel lidelse af typen almen/træthed) var 75 i samme periode, dvs. i alt 556 over fire år, altså med ovenstående alt i alt mindre end 200 om året. Det udgør kun en tiendedel af de ca. 2000, der burde forventes ud fra de norske incidensestimater fra en tilsvarende periode.

I ovennævnte danske studie af livskvaliteten hos ME-patienter (Hvidberg et al., 2015) gennemførtes også et registerstudie på ICD-10 koden G93.3 for en 20 årsperiode (1994-2013). Der fandtes kun 746 registrerede ME-patienter svarende til 37 pr. år, dvs. et endnu lavere antal i en tidligere periode. I den tilsvarende periode fandtes i landspatientregisteret i Norge en incidens på 25,8 per 100.000, svarende til ca. 1.500 om året i Danmark på den tid. I det danske landspatientregister fandtes altså kun 2,5% af det, som skulle forventes ud fra den tids norske estimer.

Sammenlignet med det ovennævnte norske registerstudie, som også anvendte koden G93.3 i deres landspatientregister, er det således særdeles iøjnefaldende, at ME-diagnosen i vores Landspatientregister er ekstremt underregistreret, medmindre selvfølgelig, at danske ME-syge er blevet så afskrækkede af det danske sundhedsvæsen, at de nærmest ikke lader sig indlægge, hvilket ikke kan være tilfældet, da der som regel går år inden diagnosen endelig stilles. Og selvom de undervejs på forskellige specialafdelinger får andre diagnoser, ender det jo indimellem med en ME/CFS-diagnose. (Jeg ved fra ME-foreningen, at flere læger fra forskellige specialer faktisk diagnosticerer den specifikke sygdom ME hos en række patienter, men de går stille med det, da ME-diagnosen er så tabubelagt herhjemme og de helst ikke vil have problemer med Sundhedsstyrelsen). Tillige fremgår det, at yderst få ME-patienter har været i kontakt med Centrene for funktionelle lidelser de seneste år, selvom det var her, de af Sundhedsstyrelsen anbefales udrett og behandlet. Men selv vedr. disse ved vi ikke sikkert om det er reelle ME-patienter defineret ud fra de nye kriterier, dvs. med hovedsymptomer PEM. Kan det tænkes, at ME i Danmark er så miskendt og tabubelagt, at de fleste danske ME-patienter ved indlæggelse diagnosticeres under helt andre diagnoser? Dette står i stærk kontrast til den registrering, som foregår af en tilsvarende lidelse som Multipel Sklerose, som tillige har sit eget register overvåget af et videnskabeligt registerudvalg (som jeg selv har været medlem af og derfor kender kvaliteten af).

Der er tilsyneladende noget helt galt i det danske registreringssystem af ME eller i de instrukser, som gives i Sundhedsstyrelsens vejledning herom, siden antallet af ME-syge underrapporteres i en grad, som gør enhver sammenligning med udlandet omsonst. Jeg siger tilsyneladende, fordi jeg selv har svært ved at tro, at det kan være rigtigt. Under alle omstændigheder haster det med at finde en afklaring af hvilke diagnostiske kriterier og koder, der skal anvendes i Danmark, og udarbejdes vejledninger om, hvordan ME udredes og kodes på en måde, som sikrer en ensartet og præcis kodning, der tillader internationale sammenligninger. Det forudsætter, at ME ikke blandes sammen med særegne danske koder for funktionelle lidelser, der tydeligt virker forvirrende, set med internationale briller. Vil man fastholde de gamle Fukuda-kriterier (de gamle CDC-kriterier, som anvendes i Lægehåndbogen) eller vil man have de nyere Canada-kriterier (CCC), ICC-kriterier, IOM-kriterier (nye CDC-kriterier), eller NICE-guidelines, som alle anvender PEM som obligatorisk hovedsymptom? Med den største internationale videnskabelige konsensus om at vælge de nye kriterier må der gennemføres nye epidemiologiske undersøgelser med mere præcise estimer.

#### **4. Prognose og dødelighed**

Vi ved alt for lidt om, hvordan det går ME-patienterne, når de først har fået den korrekte diagnose stillet. Flere prognosestudier er fra 1990'erne dvs. fra en tid, hvor de gamle diagnosekriterier anvendtes. I et ældre systematisk review (Cairns et al., 2005) fandtes 28 tidlige prognosestudier, hvoraf dog kun 14 studier anvendte operationelle diagnostiske kriterier på CFS og ikke blot

inkluderede uklare tilfælde af kronisk træthed. Prognosen var i alle 14 studier ringe med en gennemsnitlig fuld helbredelse ("recovery") på 7%, men med meget stor variation (0-48%). Der fandtes en noget større forbedringsandel på 39%, men også en meget stor variation (8-63%). De fleste patienter forblev stationære med betydelige funktionsevnetab og en substantiel mindre andel blev værre. Omkring en tredjedel modtog i opfølgingsperioderne førtidspension. Studierne bar præg af meget store variationer i studiedesign, diagnostiske kriterier, antal inkluderede patienter, opfølgingsperiodens længde, definition af helbredelse m.v. Det fremgår af den store variation og andre oplysninger, som gives i tabellerne vedr. de 14 studier, at der indgik en del patienter, som ikke havde ME (defineret ud fra nyere kriterier).

En af de første prognosestudier blev gennemført af en australsk forskningsgruppe (Wilson et al., 1994), der fulgte 139 patienter med CFS, som havde deltaget i to klinisk-kontrollerede forsøg i perioden 1986-1989. De var en del af en større kohorte, som var blevet diagnosticeret på den infektionsmedicinske afdeling på Prins Henry hospitalet i Little Bay, New South Wales. I alt blev 103 (74,1%), heraf 74 kvinder, genundersøgt efter 3 års opfølgning. Den gennemsnitlige alder var 42 år, den gennemsnitlige symptomvarighed var 9 år. Kun seks (5,8%) var blevet raske igen efter tre år, mens 31 (30,1%) ikke kunne klare noget som helst arbejde, 26 (25,2%) modtog førtidspension, 21 (20,4%) kunne ikke klare nogen som helst fysisk aktivitet og 41 (39,8%) ikke nogen som helst social aktivitet. Alligevel rapporterede 65 (63,1%) helbredsmæssige forbedringer med mildere symptomer, men ikke i en grad, som ændrede væsentligt på deres funktionskapacitet.

Et andet af disse tidlige opfølgingsstudier var en opfølgning på det tidligere omtalte CDC-prævalensstudie omhandlende studiet af CFS i byen Wichita i Kansas, som blev gennemført i perioden 1997-2000 (Nisenbaum et al., 2003). Af de 90 patienter, som diagnosticeredes med CFS i prævalensstudiet på grundlag af Fukuda-kriterierne, deltog 65 (72%) i opfølgingsstudiet i op til 3 år. Medianalderen for CFS-diagnose for disse var 37 år og de havde i gennemsnit lidt af CFS i 13 år. I alt 10% var efter 3 år fuldt restitueret og kun 21% opfyldte stadig Fukuda-kriterierne, mens 23,1% havde fået andre diagnoser. Andelen med "unusual fatigue post-exertion" (anstrengelsesudløst usædvanlig træthed) faldt fra 78,5 til 53,9% efter 2 år og 33,3% efter 3 år. Omkring halvdelen rapporterede mindre træthed. Men nogle symptomer forblev stort set uændrede.

Et tredje af disse tidlige og mindre opfølgingsstudier blev gennemført af en dansk forskningsgruppe fra Bispebjerg hospital (Andersen et al., 2004). Det inddrog 33 voksne patienter med svær, kronisk træthedssyndrom (CFS) diagnosticeret i 1994 på grundlag af de gamle diagnosekriterier (Holmes- og Fukudas-kriterier). De blev genundersøgt fem år efter med samme undersøgelsesskema, som anvendtes på diagnosetidspunktet. Kun en patient (3%) var fuldt restitueret og en anden (3%) var substantielt bedre om end stadig funktionshæmmet. Sygdomscoren var uændret, idet et flertal blev lidt bedre på det ene eller det andet område, mens et stort mindretal enten havde uændrede symptomer eller havde klar sygdomsforværring.

I et kritisk review (Adamowicz et al., 2014) af 22 prognosestudier publiceret i 1990'erne og 2000'erne, kritiserer forfatterne manglen på en klar definition af bedring eller helbredelse ("recovery") i disse ældre prognosestudier. De opsummerer fem anvendte definitioner: 1. genetablering af patientens funktionsniveau før sygdom, 2. bedring af både trætheden og

funktionsniveauet, 3. udelukkende bedring af træthed og relaterede symptomer, 4. bedring af funktionsniveauet alene, og 5. bedring ved et globalt helbredsmål ("brief global assessment"). I de gennemgåede 22 studier fandt de en meget stor variation i helbredelsesprocenten i løbet opfølgingsperioderne fra knap 3% til 62% afhængig af de anvendte definitioner.

Det er påfaldende så få nyere prognosestudier, der er gennemført. Et af disse nyere studier blev gennemført af en britisk forskningsgruppe (Collin et al., 2017) på et noget større antal patienter fulgt i hhv. 1 år og 2-5 år efter behandlingsforløb i 11 CFS/ME-klinikker spredt over hele England. I perioden 2014-17 blev i alt 952 patienter behandlet på disse klinikker, hvoraf 440 (46,2%) kunne følges op. Ét år efter diagnosticeringen ud fra de gamle NICE-guidelines fra 2007 og indsamling af basisdata blev disse genundersøgt. I alt 18% var vendt tilbage til arbejdet, men 33,8% var ophørt med at arbejde eller havde reduceret dette. Hvad angår fritids- og huslige aktiviteter var ca. 1/3 blevet bedre, ca. 1/3 blevet værre og ca. 1/3 var uforandrede. Hvad angår helbredet (vurderet på grundlag af "clinical global impression scale") var 27,5% blevet "meget bedre", 36,6% blevet "lidt bedre", 15,8% var "uden forandringer", 2,2% blevet "lidt værre" og 7,9% blevet "meget værre".

Det nyeste prognosestudie er gennemført af en fransk forskergruppe fra universitetshospitalet i Angers (Ghali et al, 2022). De fulgte 168 ME-patienter, som var 18 år eller mere og havde været indlagt og udredt i perioden oktober 2011 til december 2019. De blev fulgt efter diagnosetidspunktet indtil den 1. januar 2021 med mindst toårige genundersøgelser. De var alle blevet diagnosticeret på grundlag af de nye ICC-kriterier. Fuld helbredelse i løbet opfølgingsperioden blev defineret som værende uden PEM i mindst 6 måneder, være blevet fri for alle de andre symptomer og kunne udføre de arbejdsmæssige, fysiske, kognitive og sociale aktiviteter, som de havde kunnet før de blev syge. I alt 14 (8,3%) kunne betragtes som fuldt helbredt ved udgangen på opfølgingsperioden, heraf var 8 tilbage i fuldtidsarbejde. Yderligere 8 (4,8%) kunne betragtes som signifikant bedre, defineret som værende uden PEM i mindst 6 måneder, have færre symptomer eller mindre alvorlige symptomer og have genetableret enkelte aktiviteter. Da opfølgingsperioden for de sidst diagnosticerede var relativ kortvarig kunne lidt flere være blevet bedre efterfølgende. Der fandtes en lidt bedre prognose hos dem, som havde sygdomsdebut i en relativ sen alder (49 år mod 43 år hos dem, som ikke blev bedre), og hos dem, som var blevet relativt tidligt diagnosticeret (median 23 måneder efter sygdomsdebut mod 55 måneder hos dem, som ikke blev bedre) og hurtigt havde fået symptomlindrende behandling, herunder især energiforvaltning (aktivitetstilpasning, "pacing").

Dødeligheden ved ME er ikke grundigt undersøgt. Den generelle opfattelse har siden Royal Free Hospital-epidemien været, at svær CFS eller ME/CFS var en alvorlig, stærkt invaliderende lidelse, men den var ikke fatal. Men måske er der en vis overdødelighed med en højere selvmordsfrekvens.

Det første studie blev gennemført af den amerikanske forskningsgruppe ved DePaul universitetet i Chicago (Jason et al., 2009). De fik adgang til en patientforenings liste over afdøde medlemmer. Det drejede sig om 144 dødsfald, hvor 20,1 % var døde af hjertesvigt, 20,1% af selvmord og 19,4% af kræft. Det viste sig også at den gennemsnitlige alder for selvmord var noget lavere end i den almindelige befolkning (39,3 år mod 48 år), for hjertesvigt (58,7 år mod 83,1 år) og for kræft (47,8 år mod 72 år). Forfatterne forklarer den høje selvmordsfrekvens med de mange problemer i

sundhedsvæsnet CFS-patienterne møder på deres vej og hele den håbløshed den lange sengeliggende tilstand medfører uden udsigt til bedring. Den tidligere alder for dødsårsager som hjertesvigt og kræft forklarer de med de kredsløbsforstyrrelser, som præger mange med svær CFS, de immunologiske dysfunktioner, som også kendetegner sygdommen, og virusinfektioner, som fx EBV, der kan føre til kræft. De tog dog visse forbehold på grund af de stærkt selekterede patienter.

I et senere studie kunne forskningsgruppen fra DePaul universitetet i Chicago bekræfte ovenstående høje forekomst af dødsfald på grund af selvmord, kredsløbs- og kræftsygdomme (Jason et al., 2016). Dette studie byggede på spørgeskemaindhentede oplysninger vedr. symptomer, forløb og dødsomstændigheder m.v. fra pårørende og plejepersonale for 56 afdøde patienter med ME/CFS. I alt 15 (26,8%) var døde af selvmord, 13 (23,2%) af kardiovaskulære sygdomme og 10 (17,9%) af kræft, dvs. omkring 2/3 af disse tre dødsårsagsgrupper, hvilket nogenlunde svarede til fundene i den tidligere undersøgelse. Ligesom i dette studie døde de også i en tidligere alder af disse dødsårsager end i befolkningen: 41,3 år mod 47,4 år for selvmord, 58,8 år mod 77,7 år for kardiovaskulære dødsårsager, 66,3 år mod 71,1 år for kræft. Det skal tilføjes, at disse patienter havde haft svær ME/CFS idet næsten halvdelen (48,2%) var sengebundne og 37,5% var hjemmebundne.

På samme tid publiceredes et britisk studie af en forskergruppe ved det psykiatriske institut på Kings College i London, som var et kohortestudie af 2.147 CFS-patienter fra et center for mental helbred i den sydlige del af London, der bl.a. tog sig af udredningen og behandlingen af CFS-patienter (Roberts et al., 2016). De anvendte diagnostiske kriterier var Oxford-kriterierne fra 1991, Fukuda-kriterierne fra 1994 (de gamle CDC-kriterier) og de gamle NICE-kriterier fra 2007. Hvis et af disse kriteriesæt var opfyldt, blev patienterne diagnosticeret som havende CFS. I alt 17 dødsfald blandt disse fandt sted i en opfølgingsperiode på 7 år (2007-2013), heraf 8 med kræft som dødsårsag og 5 selvmord. Der estimeredes standardiserede dødelighedsrater (SMR). Der fandtes ingen signifikant overdødelighed for alle dødsårsager (95%'s konfidensintervaller i parentes) - SMR=1,14 (0,65-1,85), og heller ikke for kræft - SMR= 1,39 (0,60-2,73), selvom der således fandtes en mindre overdødelighed på hhv. 14% og 38%. Til gengæld fremhæves en signifikant næsten syv gange højere dødelighed af selvmord. I diskussionen nævnes en række begrænsninger (det lille antal dødsfald, selekterede patienter m.v.).

Jeg må derfor vedr. dødelighed konstatere, at der forsat mangler overbevisende, velgennemførte dødelighedsstudier af den specifikke somatiske sygdom ME vurderet ud fra de nye kriterier, selvom der sandsynligvis også hos ME-patienter er en højere selvmordsfrekvens af forståelige grunde. Tilsvarende mangler der velgennemførte prognosestudier baseret på de nye kriterier. Sammenlignet med andre tilsvarende kroniske sygdomme, som fx multipel sklerose og leddegigt, er det påfaldende, at prognosen og dødeligheden er så dårligt belyst og ikke bygger på de nyeste forskningsresultater vedr. diagnosticering og biologiske mekanismer.

## 5. Biomarkører og mekanismer

Mens der ikke er tvivl om, at senfølger efter en Covid-19 infektion (Long Covid) er post-viral, da patienterne som oftest er testet positive forud for senfølgerne og der efterfølgende i nogen tid kan påvises antistoffer, er dette imidlertid ikke endeligt afklaret for ME, omend meget sandsynligt for

de fleste med ME, selvom traumer og andre faktorer også synes at kunne udløse ME eller i det mindste kunne udløse en genaktivering af en tidligere virusinfektion.

I et review (Rasa et al., 2018), udarbejdet af forskere på vegne af European Network on ME/CSF (EUROMENE), gennemgås alle tidligere artikler om infektioner som årsag. Her rapporterer forfatterne, at i mindst 50% af tilfældene synes selvrapporterede viruslignende infektioner at have forudgået ME, i nogle studier helt op til 80%. Det kan have drejet sig om infektion med forskellige herpes vira, herunder EBV (Herpesvirus-4) og Cytomegalovirus (Herpesvirus-5), Parvovirus, Enterovirus, Influenzavirus, Coronavirus m.fl.. Alligevel konkluderer forfatterne: "Still, the association of ME/CSF with a single infectious agent has not been confirmed and the role of viral infections in ME/CSF remains obscure". (Det bør nok tilføjes, at der findes hundredvis af vira og hele tiden fremkommer nye, så det er som at søge efter en nål i en høstak).

Forfatterne kritiserer studierne for at være for små, omfatte for heterogene patientpopulationer med ikke veldefinerede diagnoser, og ikke mindst manglende velegnede kontroller. Det skal i den forbindelse understreges, at det kan være svært at gennemføre store, langvarige kohorteundersøgelser, da forekomsten af ME/CFS er relativ sjælden, på niveau med Multipel Sklerose (MS), som den ofte sammenlignes med, formentligt omkring 0,25%, som det fremgår af epidemiologi-afsnittet. Alligevel viser de også, at en række af disse vira godt kunne spille ind i sygdomsprocessen, som triggere, fx herpes vira, der persisterer i kroppen efter infektionen og derfor kan reaktiveres og føre til dannelsen af autoantistoffer, som kan skade forskellige celler og cellestrukturer. Desuden mener forfatterne, at de nye diagnostiske kriterier kræver nye, bedre undersøgelser, og netop her er der en tendens til at nyere studier, som anvender disse snævrere kriterier, i højere grad finder en forudgående virusinfektion. Siden er der i de fem efterfølgende år gennemført megen ny forskning, som anvender de nye diagnostiske kriterier og bedre metoder.

Et senere studie af forskere fra universiteter i Tyskland og USA (Schreiner et al., 2020) anvendte serum fra 25 ME-patienter (diagnosticeret ud fra de nye kriterier) og fra 10 raske kontroller til inkubation af specifikke cellekulturer, der blev inficeret med Herpesvirus-6 (HSV-6) og reaktiveret med influenza (H1N1) og HSV-1 vira (forkølelssårvirus). Denne reaktivering, som bidrog til at aktivere beskyttende mekanismer mod disse virusinfektioner, førte dog også til fragmentering af mitokondrierne (cellernes "kraftværker"), og en deraf følgende nedsættelse af ATP-produktionen (Adenosin-TriPhosfat), som er cellernes brændstof, bl.a. på grund af en nedregulering af enzymer, som indgår i energistofskiftet som pyruvat dehydrogenase og superoxid dismutase, som førte til øget dannelse af de skadelige frie radikaler (ROS), dvs. såkaldt oxidativt stress.

Virusinfektioner angriber også mitokondriernes evne til at aktivere det medfødte immunforsvar, hvilket også viste sig i disse cellekulturforsøg. Reaktiveringen af HSV-6 medførte en reduceret dannelse af cytokiner, især TNF-alfa (Tumor-Necrosis Factor) og INF-beta (INterferonFaktor). (Cytokiner er signalstoffer, som udgør det første led i immunforsvaret). Denne reaktivering behøvede kun at omfatte ganske få celler, da virkningen spredte sig til andre celler, idet fragmenterede mitokondrier frigjorde mitokondrie-DNA (mtDNA) ud i cellens cytoplasma og videre ud ekstracellulært. Det var også i overensstemmelse med, at fuld reaktivering af HHV-6 kun



kunne findes hos få af de 25 ME/CFS-patienter. Det skulle ifølge forfatterne være grunden til, at antiviral behandling ikke virker på ME-patienter.

Desuden viste det sig, at cellerne gik ind i et hypometabolisk stadium (dvs. med nedsat stofskifte), som kunne ligne den ”gåen i vinterhi” (”hibernation”), som visse pattedyr gør brug af, når føden mangler om vinteren, eller det ”hvilestadium” (”dauer”), som laverestående organismer skifter til, når de mangler mad. Det skal i den sammenhæng understreges, at 90-100% af os er blevet inficeret med HSV-6 virus allerede ved 3-årsalderen, og at denne virus gennem tiderne er blevet integreret i vores humane genom således, at op mod 1% af os har arvet det. HHV-6 er også forbundet med andre sygdomme som fx MS. Muligheden for reaktivering af dette virus ved andre senere infektioner, traumer eller giftstoffer (toxiner) er derfor særdeles stor. Forfatterne understreger også dannelsen af autoantistoffer i forbindelse med reaktiveringen og disses beskadigelse af receptorer i det autonome nervesystem, som forklarer andre af ME-patienternes symptomer. Forfatterne udtrykker, at der kan være tale om en kausal sammenhæng.

Den nye ME-forskning bevæger sig mere og mere i retning af udforskningen af sådanne biologiske eller patofysiologiske mekanismer, som man mener kan bidrage til at identificere ME specifikt. En af de første biologiske hypoteser om mulige årsagsmekanismer blev formuleret af en forskergruppe med tilknytning til Oxford universitet (Myhill et al., 2009), som et klart alternativ til den psykosomatiske hypotese, der dengang dominerede, i hvert fald indtil ca. 2010. De mente, at den psykosomatiske hypotese havde et forklaringsproblem, da den forudsatte en normal metabolisme (stofskifte), hvorfor energimanglen og den dermed forbundne træthed måtte forklares med ”tab af energi” på grund af stress, angst, spændinger og depression, som skulle behandles psykologisk med kognitiv adfærdsterapi. Da trætheden tillige førte til manglende fysisk aktivitet og dermed deconditionering (”aftræning”), så kunne og måtte denne overkommes med genoptræning. Problemet ifølge disse forfattere var bare, at metabolismen ude i cellerne ikke er normal hos ME-patienterne, men at energimangelen skyldes ”nedsat energidannelse”, og at de på grund af dette er belastnings-intolerante og udviser PEM selv ved mindre, såvel fysiske som mentale aktiviteter.

### *Utilstrækkelig energidannelse*

Forskerne fra Oxford universitet mente, at langt de fleste symptomer kunne forklares ved en dysfunktion i mitokondrierne, hvor ATP-produktionen foregår. Denne mitokondriedysfunktion førte til metaboliske forstyrrelser i energidannelsen og dermed til en betydelig energimangel på celleniveau. De var også blandt de første, som påpegede, at når nogle forskere ikke kunne bekræfte denne dysfunktion eller andre biologiske forstyrrelser, var det fordi de havde brugt de gamle alt for brede diagnostiske kriterier. De anvendte selv de nye, snævrere Canada-kriterier (CCC, Canada Consensus Criteria) udarbejdet i 2003.

For at forstå deres (og efterfølgende forskeres) argumenter og fund er det nok på sin plads at gøre rede for mitokondriernes energistofskifte, sådan som de selv lægger det frem. ATP under hvile dannes via ETC (Electron Transport Chain, elektrontransportkæden, også kaldt ”den respiratoriske kæde”), som foregår i mitokondriernes indre membraner ved hjælp af fire integrerede membranproteinkomplekser (kompleks I-IV, også kaldt cytochromoxidaser). I hvile står ETC for

ca. 90% af ATP-produktionen og bruger mest af al den ilt cellerne optager, dvs. er en ”aerob” proces. ATP gendannes løbende af ADP (adenosin diphosphat) ved tilføjelse af fosfat i en proces, som kaldes oxidativ phosphorylering (den såkaldte oxphos-pathway eller ”electron transport-linked phosphorylation”) ved hjælp af enzymet ATP-synthase. ATP skal som brændstof derefter transporteres ud i cellens cellevæske (cytosolen, som er væskedelen af cytoplasmaet), mens ADP skal transporteres ind i mitokondrierne fra cytosolen, hvilket sker ved hjælp af de komplekse ADP/ATP-translokator-proteiner i den indre mitokondrie-membran. Også enzymerne NAD<sup>+</sup> (Nitrosamid Adenin Dinucleotid) og NADH spiller en rolle for elektron-transportkædens oxphos-proces, idet NADH efter oxidering i nedennævnte TCA-cyklus (citronsyre-cyklussen) frigør ilt, som påvirker ATP-synthasen (NAD er et brændstof, der indtages som medicin af flere ME-patienter).

Det vigtigste brændsel for cellernes energidannelse er - udover selvfølgelig forbruget af ilt i ovennævnte aerobe proces - glukose (sukker) i den hovedsagelig ”anaerobe” proces, mens alternative brændstoffer som aminosyrer og fedtsyrer især anvendes, når man går ”sukkerkold”. Glukose nedbrydes efter dets optagelse i cellerne til pyruvat (druesyrens base) ved såkaldt glykolyse (et mol glukose omdannes til to mol pyruvat). Det er den såkaldte glykolytiske pathway, som bruger mindre ilt end den foregående. Pyruvat optages derefter i cellernes mitokondrier, hvor det omdannes til Acetyl-CoA ved hjælp af enzymkomplekset Pyruvat DeHydrogenase (PDH), og derfra videre til dannelsen af ATP via TCA (tricarboic cycle, tidligere kaldt Krebs’ citronsyrecyklus - ”citric acid cycle”). Den står i hvile kun for ca. 10% af ATP-produktionen, men kan 100-dobles ved intens fysisk aktivitet ved anaerob træning (som fx 100 meter løb), og som er afhængig af thyreoidea (stofskifte)-hormonet.

ATP dannes således inde i mitokondrierne, men frigør sin energi uden for denne i cellens cytosol ved konverteringen til ADP og fosfor, der som en negativ ion co-transporteres ind i mitokondrierne igen sammen med en positiv brintion, mens ADP transporteres ind igen via en af translokator-proteinerne, enzymet ANT (Adenosin Nucleotid Translokase). Omkring 30 molekyler ATP dannes for hver molekyle glukose. Hvert menneske har på ethvert tidspunkt typisk mindre end 100 g ATP i sig, men kan forbruge op til 100 kg ATP per døgn. Hvis pyruvat dehydrogenase (PDH) er reduceret eller dette enzym på anden vis er hæmmet, som vi senere skal se synes at være tilfældet ved ME (Tronstad et al., 2018), vil der ikke dannes nok ATP ad den glykolytiske pathway, og ATP må så i højere grad dannes via den respiratoriske kæde dvs. via oxphos-pathwayen, som er stærkt iltforbrugende, eller via forbrug af fedtsyrer eller bestemte aminosyrer. Overskydende pyruvat i cytosolen, som jo så ikke i normalt omfang kan omdannes til Acetyl-CoA i mitokondrierne, vil derfor i højere grad omdannes til laktat (mælkesyrens base), som det ses ved overgang til anaerobt stofskifte, hvilket som vi senere skal se, også er tilfældet ved ME på grund af reduceret blodgennemstrømning og dermed utilstrækkelig iltforsyning, forårsaget af dysfunktion af endotelcellerne, som beklæder indersiden af karrene. Energidannelsen er således en meget kompleks proces, hvor mange trin i kæderne kan blokeres eller gå i stykker på grund af arvelige mutationer, bakterier og vira, miljøgifte, næringsstoffer, medikamenter, traumer, vacciner, m.v., og dermed føre til forskellige former for træthed og smerter. (se på Google om elektrontransportkæden, oxidativ phosphorylering og glykolyse for at se mere om energidannelsen i mitokondrierne, her gives også diagrammer af disse processer).

Ovennævnte forskere fra Oxford universitetet tog udgangspunkt i, at der i tidligere studier var fundet fragmenterede mitokondrier i muskelbiopsier fra ME-patienter (ved elektronmikroskopi), deletioner i mitokondriernes DNA (mtDNA), oxidative skader forårsaget af forøget ilt-radikaler (ROS), kompenserende høje niveauer af anti-oxidanter, nedsatte serumniveauer af stoffer, som anvendes af mitokondrierne (fx carnitin), højere koncentrationer af laktater (mælkesyredannelse ved anaerobt stofskifte) og pyruvater, fald i pH (acidose) i cellerne efter selv moderat træning, alt sammen fund, som tydede på en mangelfuld gendannelse af ATP fra ADP.

Ved at teste "ATP-profilen" hos 71 ME-patienter og sammenligne disse med 53 aldersmatchede raske kontroller fandt de selv en række forandringer, som var forenelig med mitokondriedysfunktion, fx nedsat ATP koncentration i de hvide blodlegemer, lavere ATP-ratio, ineffektiv oxidativ phosphorylering, problemer med transporten af ATP gennem mitokondrie membranerne, korrelation mellem mitokondrie energi-scoren og sværhedsgraden af ME, m.v.. Men de kunne ikke afgøre om mitokondriedysfunktionen var en primær effekt eller om det var en sekundær effekt til en eller flere primære mekanismer, som fx hypoxi, dvs. manglende iltoptagelse i cellerne, oxidativ stress af anden årsag, eller andre årsager. De foreslog ikke nogen hypotese for mulige årsager til mitokondriedysfunktionen, men fremhævede blot, at den er afgørende i forklaringen af PEM og af ME-patientens andre symptomer fra muskler, hjerne og kredsløb, da alle organer kræver tilstrækkelig energi og dermed normal energimetabolisme.

Problemet med energistofskiftet er siden belyst i talrige nyere studier. I et stort studie af norske forskere fra universiteterne i Bergen, Oslo og Trondhjem undersøgtes niveauet af aminosyrer hos 200 ME/CFS-patienter (diagnosticeret med de snævre Canada-kriterier) og sammenlignet med tilsvarende målinger hos 102 raske kontroller (Fluge et al., 2016). Aminosyremønsteret tydede på en nedsat funktion af pyruvat dehydrogenase (PDH) medførende en reduceret omdannelse af pyruvat til Acetyl-CoA, forløberen for ATP i TCA-cyklen i mitokondrierne. Alternativt til glykolysen (dvs. dannelsen af Acetyl-CoA via nedbrydningen af glukose til pyruvat), dannedes i stedet Acetyl-CoA direkte fra bestemte såkaldte "ketogene" aminosyrer som brændstof, der derfor fandtes reduceret i serum, hvilket ikke var tilfældet for andre såkaldte "glucogene" aminosyrer, der ligesom glukose normalt anvendes i dannelsen af pyruvat. En tredje gruppe aminosyrer, som indgår direkte i TCA-cyklen efter Acetyl-CoA-dannelsen fandtes også reduceret i serum.

Forfatterne dyrkede også muskelceller i en cellekultur, hvori de tilsatte serum fra patienter med svær ME. Det medførte en adaptation af stofskiftet med en øget laktat-dannelse til følge. Laktatophobningen syntes at indtræde ved betydeligt lavere aktiviteter end normalt (Tronstad et al., 2018). Der var således stoffer i ME-patienternes serum, som fremmede en sådan adaptiv proces. Ifølge forfatterne er dette i overensstemmelse med, at mitokondrierne hos ME-patienter kompenserer for den utilstrækkelige ATP-produktion ved at arbejde på højtryk med deraf følgende excessiv laktatdannelse (mælkesyreophobning). Der er muligvis tale om en reversibel og situationsbetinget delvis hæmning af PDH, ikke om en regulær PDH-mangel, som findes ved en sjælden genetisk sygdom. Reduceret PDH-funktion kan derfor føre til hurtig overgang fra aerobt til anaerobt stofskifte, og dermed til PEM og langsommere restituering efter anstrengelse.

I et cellebioenergetisk studie af forskere fra Newcastle universitetet (Tomas et al., 2017) udsattes blodceller (perifere blodmonocyter, PBMC) fra 52 ME-patienter og 35 kontroller for mitokondriel stress ved at cellerne dyrkedes i væske med et lavt glukose-indhold. Hypotesen var, at det ville føre energidannelsen fra den glykolytiske pathway over på den alternative oxphos-pathway og dermed også føre til et højere iltforbrug. De målte syv mitokondrie-parametre. Det viste sig, at blodcellerne fra ME-patienterne adskilte sig signifikant på de fire af de syv parametre: basal respiration, ATP-produktion, maximal respiration og reserve-kapacitet. De havde især en lavere maximal respiration og en lavere reservekapacitet. Cellerne fra ME-patienterne kunne under disse forhold med lav glukose kun øge deres respiratoriske kapacitet med 47%, mens cellerne fra kontrollerne kunne øge deres med 98%, dvs. nærmest fordoble deres respiratoriske kapacitet under celledress. ATP-dannelsen fandtes kun mere effektiv i cellerne fra kontrollerne, som tegn på en bedre tilpasning under større belastning, som ikke sås i celler fra ME-patienter. Disse resultater indikerer, at ME-patienter er dårligere til at udnytte oxphos-pathwayen som alternativ til den i forvejen nedsatte glykolyse, når de kommer under pres for at skulle øge energidannelsen. Begge pathways til dannelse af ATP synes således at være utilstrækkelige ved ME.

I et studie af en forskningsgruppe fra Stanford universitetet i Californien (Esfanddyarpour et al., 2019) dyrkedes lymfocytter fra 40 ME-patienter og tilsvarende antal kontroller, som derefter udsattes for "salt-stress" ("hyperosmotic stress"), som vides at kunne inducere inflammation (betændelse) via proinflammatorisk cytokinproduktion. I et nano-elektronisk forsøg sammenlignedes den målte impedans (elektrisk modstand) i cellerne imellem de to grupper. Impedans-mønsteret fandtes at være helt anderledes hos ME-patienterne sammenlignet med kontrollerne. Forfatterne foreslog, at en mulig mekanisme bag dette kunne være en påvirkning af enzymet natrium/kalium ATP-ase i cellemembranerne, som er ansvarlig for at "pumpe" natrium og kalium ind og ud af cellerne (dvs. den såkaldte Na/K-pumpe), en aktiv transport, som kræver meget ATP-energi. Og de mente, at dette kunne være en biomarkør for PEM, som således kan testes på denne måde. Om end testen er lidt besværlig og kræver et særligt udstyr, så er det en relativ billig og hurtig test, når først den etableres. Desværre har jeg ikke fundet andre artikler, som har reproduceret dette fund.

I et studie af norske forskere fra Oslo universitet (Lien et al., 2019) testedes 18 moderatsyge ME-patienter og 15 raske kontroller på en træningscykel (Cardiopulmonær Excercise Testing, CPET), og deres maximale iltoptagelse og dannelsen af laktat målt ved første og anden test med et døgn imellem. Mens der ikke fandtes tegn på deconditionering hos ME-patienterne sammenlignet med kontrollerne ved indledningen af testene (de var "kun" moderat syge og havde samme respirations- og hjerterytme, samme iltoptagelse, mv.), viste det sig, at iltoptagelsen var signifikant lavere hos ME-patienterne end hos kontrollerne efter afsluttet første test og var endnu lavere ved anden test, mens den var højere hos kontrollerne ved den anden test end ved den første test. Desuden var tærsklen for overgangen fra aerobt til anaerobt stofskifte (dvs. når kuldioxidudskillelsen oversteg iltoptagelsen) lavere hos ME-patienterne og endnu lavere ved anden test. Endelig fandtes, at dannelsen af laktat startede på et betydeligt lavere aktivitetsniveau hos ME-patienterne end hos kontrollerne, især ved anden test. Også denne kunne anvendes som en diagnostisk test for PEM, om end kun hos lette til moderat syge ME-patienter og med stor forsigtighed, hvor der tages hensyn til patienternes individuelle energigrænser for ikke at forværre sygdomsprocessen. Men det

forudsætter større studier, hvor der kan estimeres signifikante tærskelværdier, der kan udpege de syge på individuelt niveau. Men sådanne større studier er tilsyneladende endnu ikke gennemført, selvom selve fundet har kunnet reproducere i flere studier og også i disse kunne bruges til at skelne mellem syge og raske på gruppeniveau. CPT-testen har dog været anvendt til nærmere at udforske kardinalsymptomet PEM's forskellige individuelle variationer hos lette til moderat syge ME-patienter, ligesom disse variationer også er udforsket med fokusgruppe-interview af 43 ME-patienter i et kvalitativt studie (Stussman et al., 2020).

I et meget lille "feasibility" studie af britiske forskere fra institut for idræt på Oxford Brookes universitetet (Cossington et al., 2019) afprøvedes træningseffekten på en såkaldt ketondiæt med lavt sukkerindhold (10%, max. 50 g) og højt indhold af fedt (70%) og proteiner (20%) for at omgå den glykolytiske pathway og i stedet nedbryde fedt og aminosyrer hos 3 ME-patienter diagnosticeret på grundlag af Canada-kriterierne og 3 kontroller. Deltagerne blev testet to gange på ergometercykel med tre ugers mellemrum. En uge efter basistesten (for at sikre sig restitution efter evt. PEM) blev de bedt om at skifte til keton-diæten i en uges tid, og blev derefter testet igen. Under testene blev der taget fingerprik-blod hver 2. min til måling af glukose og laktat. Ketonstoffer i blodet målt inden teststart og efter ketondiæt-perioden. De blev bedt om at starte med en arbejdskapacitet på 10 W og at slutte, når de selv vurderede, at de ikke kunne klare mere.

Under cykeltestene målt trænings-tolerancen (i minutter), iltforbrugsraten til submaksimal arbejdsbelastning på 75W, "Respiratory Exchange Ratio" (RER, forholdet mellem CO<sub>2</sub> udånding og iltoptagelse), selvopfattet anstrengelses-rate (RPE, Rate of Perceived Effort), blodtryk, puls og laktat-niveau. Efter testene målt fortsat glukose, laktat, blodtryk og puls indtil, der opnåedes et niveau som før teststart. Både ME-patienterne og kontrollerne adapterede sig til stigningen i fedtmetabolismen med stigende iltforbrug, lavere kuldioxid-dannelse og dermed lavere RER. ME-patienterne holdt ud i længere tid efter ketondiæten end ved basistesten, men ikke i så lang tid som kontrollerne. ME-patienterne syntes også tættere på deres maksimale kapacitet ved 75W end kontrollerne målt ved RER. Desuden steg laktatniveauet meget hurtigere op til højere niveauer end hos kontrollerne, allerede efter 10 min, mens det tog over 20 min hos kontrollerne. Endelig var laktatniveauet hos alle kontrollerne lavere efter ketondiæten end før, mens det varierede hos ME-patienterne. ME-patienterne overgik hurtigere til anaerobt stofskifte end kontrollerne.

CPET-analyser blev senere anvendt til at skelne ME/CFS-patienter fra dem med såkaldt Idiopatisk Kronisk Træthed (ICF) af en hollandsk forskningsgruppe på en kardiologisk specialklinik (Van Campen et al., 2021). De sammenlignede resultaterne fra en sådan CPET-analyse mellem 26 mænd med ME/CFS, diagnosticeret på grundlag af ICC-kriterierne (fra 2011) eller IOM-kriterierne (fra 2015) med 25 mænd med ICF, som ikke opfyldte disse kriterier. De havde omtrent samme gennemsnitlige alder (44 og 43 år), ca. samme BMI (25,5 og 24,2) og samme gennemsnitlige sygdomsvarighed (12 år). Der var ingen signifikante forskelle i de målte parametre ved første test mellem de to grupper af patienter, hvilket ikke talte for nogen deconditioneringsforskelle. Men bortset fra pulsen i hvile og RER var alle andre parametre signifikant lavere ved anden test hos ME/CFS-patienterne sammenlignet med første test. Det var tilfældet for det gennemsnitlige iltforbrug, for det maksimale iltforbrug, for arbejdskapacitet og for tilsvarende målinger målt ved "ventilatory threshold" (den tærskelværdi, hvorfra vejtrækningen og laktatdannelsen pludselig stiger kraftigt).

Mens tilsvarende parametre hos ICF-patienterne var signifikant bedre ved anden test end ved første test og signifikant bedre end hos ME/CFS-patienterne ved andet test. Forfatterne konkluderer, at ICF-patienterne havde gavn af træningen modsat ME/CFS-patienterne.

I et lille, men grundigt, studie af danske forskere fra flere forskellige universitetshospitaler (Fernandez-Guerra et. al., 2021), som stort set omfatter de få forskere i Danmark, der forsker specifikt i ME, undersøgte den bioenergetiske profil i friske perifere blodmonocyter (PBMC), der udsattes for forskellige påvirkninger, fra 6 ME-patienter (Canada-kriterierne) med 4 raske kontroller med samme alder, BMI og nogenlunde samme blodtryk og puls. De havde i gennemsnit været syge med ME i 12 år og hos alle seks var det startet med en virusinfektion. Trods de små stikprøver havde ME-patienterne signifikant dårligere score på træthedsmålinger, SF-36 (måling af livskvalitet og funktionsevne) og et måleinstrument af symptomer fra det autonome nervesystem. Den bioenergetiske profil bestod af målinger af 14 parametre, inkl. måling af iltoptagelse og laktatratén.

Der fandtes især med en signifikant nedsat ”coupling efficiency”, dvs i forholdet mellem ATP-dannelsen via de to pathways. Der fandtes også forskelle i andre parametre, som fx i forholdet mellem den maksimale og den basale respiration (”spare respiratory capacity”). Desuden fandtes ved massespektrometri af proteinprofilen, at 22 proteiner var ændret sammenlignet med kontrollerne, heriblandt mitokondrie-proteiner og ikke mindst proteiner, som indikerede et lavere niveau af pyruvat dehydrogenase (PDH). Der var også ændringer i andre proteiner, som reducerer dannelsen af acetyl-CoA og derfor fører til en reduceret ATP-produktion i mitokondriernes TCA-cyklus, dvs. en nedsat evne til at opfylde cellernes energibehov. Det nedsatte PDH førte til højere niveauer af pyruvat i cytoplasmaet, som omdannedes til højere niveauer af laktat (mælkesyreophobning). Der var også tegn på kompenserende mekanismer med opregulering af ekspressionen af et regulatorisk kompleks (rapamycin kompleks 1, mTORC1), som sender signaler, der bidrager til en opregulering af proteiner i mitokondriernes respirationskæde. Endelig var der også tegn på ændrede proteiner, som var relateret til immunsystemet (HLA-antigener, TNF-alfa), det autonome nervesystem med påvirkning af neurotransmittere (fx acetylcholin), og tegn på forkortelse af telomererne (enden på kromosomerne, som forkortes i løbet af livsforløbet). Det er alt sammen ændringer, som kan forklare en række af ME-patienternes symptomer.

En amerikansk forskergruppe fra det Nationale Hjerte-Lunge- og Blod-institut på det amerikanske National Institute of Health (NIH) har for ganske nylig gjort et ret interessant fund, som blev publiceret i det kendte amerikanske tidsskrift PNAS i august 2023 (Wanga et al., 2023, se også Forskning.no den 18. august 2023 og Website ”Follow ME in Denmark”, den 22. august 2023). De fandt forhøjede værdier af et bestemt protein – ”Wiskott-Aldrich Syndrome Protein Family Member 3” (WASF3) i muskelbiopsier fra 14 ME-patienter sammenlignet med 10 raske kontroller. Dette protein har tidligere været mistænkt af en amerikansk forskningsgruppe fra John Hopkins universitetet (Baltimore) i en metaanalyse af gen-ekspressioner og proteiner hos ME-patienter og relateret dette til proteinkinase-enzymet p38, som kan tilføje en fosforgruppe på proteinet p53 (eller TP53, tumorsupressor p53) – et vigtigt kræftforebyggende protein, der kaldes genomets vogter, da det har en overordnet regulerende rolle (Pihur et al., 2011). Forskerne fra NIH havde oprindeligt fundet meget høje niveauer af WASF3 protein hos en 38-årig kvinde med en bestemt kræftform, forårsaget af en særlig mutation i proteinet p53. Hun led også af kronisk træthed efter

mononukleose som ung med en tiltagende forværring af PEM. Men hendes bror, som havde samme mutation, havde ingen symptomer. De fandt i cellekulturer af fibroblaster fra denne kvinde lave iltforbrugsrater og nedsatte niveauer af et af de tidligere nævnte membranproteinkomplekser (kompleks IV eller cytochromoxidase) i mitokondriernes indre membraner, som indikerede en kompromitteret ATP-dannelse via elektrontransportkæden (mitokondriernes respirationskæde).

Det lykkedes disse forskere ved genmodifikation at lave transgene mus, som kunne producere høje niveauer af WASF3 (overekspression af dette). Det viste sig, at disse mus' maximale løbekapacitet i et løbehjul var halvt så stort som hos normale mus, og de tog længere tid om at restituere sig. Der fandtes i mitokondrierne i muskelbiopsier fra disse transgene mus også nedsatte mængder af kompleks IV som følge af de høje WASF3-niveauer. Der fandtes tillige i muskelbiopsier både fra kvinden, ME-patienterne og de transgene mus nogle "stressforstyrrelser" i bestemte cellestrukturer, der kaldes endoplasmatisk reticulum (ER), som øger dannelsen af WASF3. ER har betydning for dannelsen af superkomplekser i mitokondriernes indre membraner og generelt set for proteiners kvalitet og sammenfoldninger. Ved forsøg i cellekulturer fra den 38-årige kvinde og udvalgte ME-patienter på at dæmpe ER-stressniveauet medikamentelt (med bl.a. Salubrinal), kunne forskerne tillige nedsætte WASF3-niveauet og igen øge energimængden. Andre forsøg viste, at WASF3 proteinet interagerer med "Kompleks III" og kan hæmme dets indgåelse - sammen med "Kompleks IV" - i dannelsen af det superkompleks i mitokondriernes indre membraner, som spiller en afgørende rolle for den respiratoriske kæde dvs. elektrontransportkæden. Disse nye fund skal selvfølgelig reproducere i nye studier, men selvom det måske kun er endnu "en brik til puslespillet", virker det lovende, dels fordi der kunne laves en musemodel, som giver muligheder for eksperimentelle forsøg, dels fordi det kan afprøves i klinisk kontrollerede forsøg med nye medikamenter. Dette interessante fund understreger, at begge veje til dannelse af ATP, dvs. både den glykolytiske pathway og oxphos-pathwayen synes at være kompromitteret ved ME – muligvis på grund af henholdsvis nedsat PHD og forøget WASF3.

### *Forstyrrelser i immunforsvaret*

Den nyeste forskning kredser således om forstyrrelser, som kan have bidraget til mitokondriedysfunktionen, forandringer i immunforsvaret med ændret cytokinniveau og autoimmunitet med dannelse af skadelige autoantistoffer, som beskadiger endotelcellerne i karvæggene og bestemte receptorer i det autonome nervesystem, der begge kan bidrage til forringet blodgennemstrømning, reduceret iltforsyning og problemer med energistofskiftet og andre metaboliske forstyrrelser. Disse beskadigelser kunne være forårsaget af autoantistoffer, som er dannet efter genaktivering af tidligere virusinfektioner.

En række studier har fokuseret på autoantistofferne rolle i indledningen af sygdomsprocessen, først i relativ små studier, siden i lidt større studier suppleret med klinisk-kontrollerede forsøg med henblik på fjernelse af disse (se herom reviewet af Sotzny et al., 2018). Et af de større studier blev gennemført af forskergruppen ledet af Carmen Scheibenbogen fra det immunologiske institut ved Charité-hospitalet i Berlin i samarbejde med den norske forskergruppe ved Haukeland universitetshospital i Bergen. De undersøgte en række autoantistoffer på 269 patienter med CFS, diagnosticeret på grundlag af Canada-kriterierne og sammenlignede disse med 108 raske kontroller,

suppleret med 25 patienter som indgik i et norsk klinisk-kontrolleret forsøg. De fandt signifikant forøgede niveauer af autoantistoffer mod beta-2 adrenerge-receptorer og muscarine acetylcholin-receptorer i det autonome nervesystem, men ikke af alfa-2 adrenerge-, dopamin-, serotonin-, angiotensin- og endothelin-receptorer. De fandt også, at patienter med høje autoantistoffer mod beta-2-adrenerge hyppigere havde aktiverede T-celler, anti-nukleære antistoffer og et bestemt stofskifte-enzym (thyreperoxidase). Endelig fandtes hos de norske patienter, som indgik i et klinisk forsøg med nedsættelse af B-lymfocytter ("B-cell depletion"), faldende autoantistoffer mod beta-2 adrenerge- og muscarine acetylcholin-receptorer. Det sidste kunne senere bekræftes ved en symptomdæmpende effekt af forsøg på fjernelse af disse i en norsk undersøgelse (Tölle et al., 2020). I et validerings-studie på to svenske kohorter kunne ovennævnte bekræftes (Bynke et al., 2020), ligesom også senere i et japansk studie (Fujii et al., 2020), der kunne relatere autoantistofferne til ændrede strukturer i bestemte hjernenetværk. Der mangler dog stadig flere valideringsstudier, som kan reproducere disse fund, og især større klinisk-kontrollerede forsøg.

Cytokinerne der, som signalstoffer dannet i de hvide blodlegemer er det første led i immunforsvaret, har været genstand for megen ny forskning uden at der kan konkluderes noget sikkert, da mange case-kontrolstudier har vist divergerende resultater byggende på for små studier og for brede diagnostiske kriterier (Corbitt et al., 2019). Dog tyder det på, at nogle cytokiner ved ME kunne være biomarkører for ME, som fx det proinflammatoriske TNF-alfa (Tumor Necrosis Factor), interleukiner (fx IL-1 og IL-10), som også er proinflammatoriske og forbundne til centrale træthedsmekanismer, og interferoner (INF), som trigger antivirale mekanismer (Yang et al., 2019).

For nylig har de kendte ME-forskergrupper fra henholdsvis Cornell universitetet (Itaca, New York), ledet af Maureen R. Hanson, og fra Columbia universitetet (NYC), ledet af virologen Ian Lipkin, undersøgt cytokinniveauet i plasmaet, og som noget nyt analyseret koncentrationen og størrelsen af cytokiner, som ophobet i ekstracellulære vesikler (EV) cirkulerer i kredsløbet (Giloteaux et al., 2023). Tillige foretog forskerne en analyse af proteinerne (proteomics) ved massespektrometri. Der fandtes højere koncentrationer og størrelser af 17 cytokiner i EV hos 49 ME-patienter end hos 49 raske kontroller, og en bekræftelse af betydningen af andre proinflammatoriske cytokiner, som fx TNF-alfa, der var tydeligt korreleret til symptomer på især træthed og fysisk formåen. Men der fandtes ingen signifikante forskelle i cytokinniveauet af de frie cytokiner i plasmaet (dvs. udenfor EV), svarende til flere tidligere mindre studier. En liste på 20 proteiner kunne bruges som biomarkør, da de med 86%'s sikkerhed kunne skelne mellem ME-patienter og raske kontroller (blot 7 proteiner kunne gøre det med 79%'s sikkerhed). Dette studie har således bidraget til en afklaring om, at der skal fokuseres på størrelsen og indlejringen af cytokinerne og ikke bare på de i blodet frit cirkulerende cytokiner. Det bør derfor reproducere i studier med de nyeste diagnostiske kriterier.

Der er også fremkommet nye resultater fra et kohortestudie af den amerikanske forskergruppe fra DePaul universitetet i Chicago (Schwabe et al., 2023), som indikerer, at cytokiner kan bruges til at prædikere udviklingen af ME/CFS efter mononukleose forårsaget af herpesvirusset EBV. De fulgte 4.501 unge gymnasieelever gennem tre stadier (start på skolen, udvikling af mononukleose, 6 måneder efter), hvor der i hvert stadie skulle udfyldes nogle spørgeskemaer, tages blodprøver og måles cytokiner. Blandt de 238, som fik mononukleose, udviklede 48 ME/CFS efter 6 måneder (ca. 20%), som derefter sammenlignedes med en matchet kontrolgruppe på 58 gymnasieelever blandt



dem, som havde haft mononukleose, men var uden fortsatte symptomer efter 6 måneder. De kunne ud fra en prædiktionsmodel, byggende på antal symptomer, deres sværhedsgrad og cytokinniveauer, forudsige fremkomsten af ME med stor sikkerhed (over 80%).

Der er tillige fundet konsistent evidens for nedsat niveau af og forstyrrelser i bestemte lymfocytters, såkaldte Natural Killer (NK)-cellers produktion af vigtige cytokiner siden de første studier i 1980'erne og 1990'erne (Eaton-Fitch, 2019), især er der i flere studier fundet en reduktion af NK-celleres cytotoxicitet. I 2016 gjorde ME-forskeren Sonya Marshall-Gradisnik's forskningsgruppe på Griffith universitetet (Gold Coast, Australien) en interessant opdagelse i et pilotstudie omfattende kun 17 ME-patienter og 19 raske kontroller (Nguyen et al., 2016). De undersøgte for første gang ekspresionen af TRPM3 (Transient Receptor Potential Melastinin3 ion channels) på B-lymfocytters og NK-cellers overflader. TRPM3 er en ion-kanal receptor på cellernes overflade, som spiller en rolle for indoptagelsen af calcium i cellerne via kation-kanaler i cellevæggene. Calcium har en vigtig funktion som et intracellulært signalstof for en række vigtige cellebiologiske pathways, der fører til celledelinger, oprydning af døde celler (apoptosis), cellers immunforsvar, m.v. Disse vigtige kanaler, som også spiller en rolle for smerte og varmfølelsen, kan blive beskadigede ved inflammatoriske reaktioner efter infektioner, irriteranter, toxiner m.v.

Forskergruppen fandt for første gang signifikante reduktioner af ekspresionen af TRPM3 på B-lymfocytter og NK-celler hos ME-patienter sammenlignet med kontroller, og et dermed følgende nedsat calciumniveau i cellerne. I efterfølgende studier af denne forskergruppe kunne dette bekræftes i større materialer, og for nylig har de også vist, at medikamentet Naltrexone (NTX) kunne genetablere den TRPM3-afhængige indoptagelse af calcium i cellerne (Eaton-Fitch et al., 2022). NTX er en velkendt antagonist til opioid-receptorer (OR). Det har i mange år været anvendt til behandling af opium- og alkoholafhængige patienter, men tages nu også af mange ME-patienter i lav dosis, da det har en symptomlindrende effekt på disse. Resultaterne fra deres studier af denne cellevægskanal-receptor har fået denne forskergruppe til ligefrem at opfatte ME som basalt set en "ion-kanal-sygdom" (en såkaldt kanalopati), selvom de ikke har nogen klar forklaring på, hvad det er der præcist beskadiger disse membrankanaler.

Den australske forskergruppe har også fundet forskellige genvarianter af det gen, som koder for TRPM3 receptorproteinet hos ME-patienter (Marshall-Gradisnik et al., 2016). I en række andre studier af genetiske ekspresioner og epigenetiske forandringer (hvilke gener tændes og slukkes) er der fundet afvigelser i ekspresionen i de beta-adrenerge og muscarine receptorer i det autonome nervesystem, der påvirker blodgennemstrømningen (se herom Wirth og Scheibenbogen, 2020). I en stor norsk undersøgelse af HLA-komplekset (Human Leucocyt Antigen, dvs. antigener på de hvide blodlegemer) blandt 427 ME-patienter diagnosticeret på grundlag af Canada-kriterierne, sammenlignet med 480 raske kontroller, er der fundet signifikante associationer med gener, som har betydning for immunforsvaret, for mitokondriernes respiratoriske funktioner og for bestemte neurotransmittere i hjernen (Hajdarevic et al., 2021). I en artikel af forskere fra New Zealand, som undersøgte de epigenetiske forandringer på den såkaldte Dunedin-kohorte af ME-patienter (Helliwell et al. 2020) påvist betydelige ændringer i DNA-methyleringen i en række af de genetiske pathways, som netop er associeret med de ovennævnte biologiske mekanismer, og bekræfter derfor betydningen af disse i sygdomsprocessen.

I en anden undersøgelse af forskerne fra universitetet i Dunedin (New Zealand) af proteinprofilen hos ME-patienter, diagnosticeret på grundlag af Canada-kriterierne, som indgik i nævnte Dunedin-kohorte og blev sammenlignet med raske kontroller, fandtes især ændringer i proteiner, som indgik i mitokondriefunktionen, men også signifikante afvigelser i niveauet af proteiner, som var relateret til immunforsvaret, neurotransmittere og andre basale metaboliske funktioner (Sweetman et al, 2020). Vedr. mitokondriedysfunktionen tydede ændringerne på, at mitokondrierne konstant var på overarbejde (oxidativt stress) på grund af reduceret energiproduktion, idet afvigelserne især berørte enzymer, som spiller en rolle i ATP-dannelsen og proteiner, som berørte kompensatoriske mekanismer som modsvar mod følgerne af oxidativt stress. Forfatterne konkluderer: *"there is metabolic dysfunction in ME/CFS resulting in insufficient energy production and triggering compensatory increases in key OXPHOS proteins to ameliorate this deficiency."*

En gruppe norske forskere under ledelse af Karl J. Tronstad fra Bergens universitet (Hoel et al., 2021) har fundet afvigelser mellem ME-syge og raske kontroller i 300 af 1700 undersøgte biomarkører, hvoraf mange relaterer sig til immunforsvaret og metabolismen. De sammenlignede den metaboliske profil hos 83 ME-patienter og 35 raske kontroller og fandt tre forskellige fænotyper. Disse var på forskellig vis præget af ændringer i niveauet af fedtsyrer og aminosyrer, der pegede på et dereguleret energistofskifte med en udpræget anvendelse af disse som brændstof, forårsaget af et forhøjet energipres på celleniveau, udløst af iltmangel ved belastning. Der fandtes især et højere niveau af frie fedtsyrer og ketonstoffer tydende på, at ME-patienterne var gået "sukkerkolde" (glucose starvation), selvom der var helt normale glukose- og insulinniveauer. (Forfatterne havde i et tidligere studie fundet deregulering af pyruvat dehydrogenase og ophobning af laktat, som tegn på anaerobt stofskifte - se ovenfor Fluge et al., 2016). Nu fandtes der også ændringer af stofskifteprodukter, som var tegn på vaskulær dysfunktion, og ændringer, som var relateret til træthed. Men der fandtes ikke ændringer i stresshormoner og andre stress relaterede metabolitter. De fundne ændringer pegede mest på en kronisk energimangel, som om ME-patienterne befandt sig i et permanent træningsstofskifte. (En god oversigt over norsk ME-forskning, som internationalt er i front, findes i nedennævnte link. <https://videnskab.dk/krop-sundhed/hvad-sker-der-i-kroppen-paa-patienter-med-kronisk-traethedssyndrom>).

I et nyligt pilotstudie af forskere fra Cornell universitetet i Ithaca, USA (Glass et al., 2023), som huser et af USA's førende ME-forskningscenter, sammenlignedes udskillelsen af 1.403 metabolitter (stofskifteprodukter) i urinen hos 8 kvinder med moderat MF/CFS (diagnosticeret ud fra Canada-kriterierne) og 10 kontrolkvinder, som ikke var fysisk aktive. Ved start og efter to gange træning på ergometercykel med 24 timers afstand og indtil frivillig vurderet udmattelse indtraf (Cardio-Pulmonary Exercise Test, CPET-analyse) sammenlignedes urinmetabolitterne. Der fandtes en udtalt stigning af 110 metabolitter hos kontrollerne efter træningen, som ikke øgedes hos patienterne. Der fandtes en række signifikante forskelle, især for visse fedtsyrer, bl.a. acyl-carnitin, og visse aminosyre bl.a. cysteine. Ifølge forfatterne kunne forstyrrelser i acyl-carnitinmetabolismen bidrage til PEM og belastnings-intolerancen. Cystein er inddraget i katalyseringen af flere enzymer, som bidrager til at opretholde redox-balancen, og forstyrrelse i cystein-metabolismen ses også ved Alzheimers demens og Parkinsons sygdom.

### *Reduceret blodgennemstrømning i hjernen*

En række studier har undersøgt blodgennemstrømningen i hjernen, bl.a. den tidligere omtalte hollandske forskningsgruppe (van Campen et al., 2020). Hos 100 patienter med svær ME, diagnosticeret på grundlag af ICC-kriterierne, fandtes en ca. 25%'s nedsat blodgennemstrømning i hjernen målt med Doppler Ekkografi hos siddende ME-patienter i forhold til liggende stilling og sammenlignet med raske kontroller. Der var ikke forskel på puls og blodtryk mellem syge og raske i liggende stilling, men både puls og blodtryk var signifikant, om end moderat højere hos ME-patienterne i siddende stilling end hos kontrollerne. Der var ikke forskel hos den tredjedel (36%) af ME-patienterne, som også havde fibromyalgi og dem uden fibromyalgi, men hos den tredjedel (34%), som havde POTS (Post Ortostatisk Takykardi Syndrom, stærkt stigende hjerterytme ved oprejst stilling) var reduktionen signifikant lavere end hos dem uden POTS (29%'s reduktion i forhold til 22%'s reduktion). Men hos de 10%, som ikke havde ortostatisk intolerans var blodgennemstrømningen ikke signifikant lavere end hos kontroller (en reduktion på 2,7% mod 0,4% hos kontrollerne). Hos disse patienter med svær ME kunne blodgennemstrømningen ikke måles i stående stilling, da de ikke kunne stå i få minutter uden efterfølgende at få PEM.

I et senere studie (Van Campen et al., 2021) målte de hjernens blodgennemstrømning hos 60 patienter, som alle havde symptomer på ortostatisk intolerans i form af svimmelhed og kvalme ved overgang fra liggende til stående stilling. De var blevet diagnosticeret og klassificeret med mild (16), moderat (28) og svær ME/CFS-sygdom (16) på grundlag af IOM-kriterierne, hvori netop ortostatisk intolerans indgår som et af hovedsymptomerne. Dem med meget svær sygdom blev dog udelukket grundet risikoen for udvikling af PEM ved den anvendte vippetest. De blev også inddelt i en gruppe med normal puls og blodtryk og en gruppe med enten ortostatisk hypotension, dvs. fald i blodtrykket ved oprejsning eller med POTS, dvs. meget hurtig puls ved oprejsning. De blev alle undersøgt med den såkaldte vippetest, hvor man fra liggende stilling (i 20 min) på et halvt minut blev løftet op til 70 grader og forblev i denne stilling i maksimalt 30 minutter (i mindre tid hvis de blev for dårlige) før de blev lagt ned igen. Under dette forløb mælt kontinuerligt puls og blodtryk. Blodgennemstrømningen i hjernen (Cerebral Blood Flow, CBF) blev målt før, under og fem min efter testen med Doppler-apparat over carotis- og vertebral-karrene af den forsker, som ikke havde udredt og klassificeret sværhedsgraden af patientens sygdom. Der blev beregnet "cardial index" (CI, et mål for hjertets output i forhold til størrelsen af patientens overflade, liter per min per kvadratmeter) og CBF (ml per min). Gennemsnitsalderen var 39, BMI var 24,6.

CBF faldt i alle grupper ved oprejst stilling og tiden til genetablering af før-test CBF-niveaut i efterfølgende liggende stilling var tydeligt forlænget sammenlignet med, hvad forfatterne tidligere havde fundet hos raske personer, mens det reducerede CI under testen i løbet af et minut vendte tilbage til før-test-niveaut. Reduktionen af CBF var i gennemsnit på 29% mod 6% hos tidligere raske kontroller og var den samme hos dem med normal puls og blodtryk som hos dem med POTS, men fem minutter efter testen (dvs. i liggende stilling igen) var den reduceret med 14% i den første gruppe mod 19% i den anden. Reduktionen steg med sværhedsgraden af sygdommen (fra 27% ved mild, 29% ved moderat og 32% ved svær) ligesom reduktionen fem min efter testen var hhv. 7%, 16% og 25%. Forfatterne fremlægger i diskussionen en række forklaringer på mulige mekanismer bag denne forsinkede genetablering af CBF hos ME/CFS-patienter, som tydeligvis var afhængig af

sværhedsgrad, i kontrast til den hurtige tilbagevenden til normalen for CI. Men de afviser de fleste af dem (som fx blodtryksforskelle, forskelle i PCO<sub>2</sub>-niveauet, svigtende arteriel blodforsyning, forsinket venøstilbageløb, blod viskositet). De mener, at mekanismen må betragtes som indtil videre ukendt. De nævner i den forbindelse, at hos pattedyr, som går i vinterhi, reduceres CBF til et niveau, som kun er på 10% af det normale niveau. De fremhæver til sidst, at denne viden kan hjælpe ME/CFS-patienter i deres energiforvaltning.

Nogle studier af blodgennestrømningen i forskellige regioner af hjernen er gennemført ved hjælp af funktionel MRI-scanning af den tidligere omtalte australske forskningsgruppe på det internationale ME-consortium ved Griffith university (Barden et al., 2015, 2016, Thapaliya et al., 2020, 2021, 2022). I deres nyeste studie undersøgte de med funktionel MRI-scanning forbindelserne ("functional connectivity", FC) mellem tre betydelige neurale netværk, som omfattede 25 regionale områder (Regions of Interest, ROI), og som berørte cerebrale funktioner, som årvågenhed ("cortical arousal"), opmærksomhed ved opgaver ("attention to task"), hukommelse, kognitiv præstation og søvn-vågen cyklus (Su et al, 2023). Der indgik 42 ME/CFS-patienter og 26 raske kontroller på samme alder, som var omkring 45 år i gennemsnit. I alt 26 patienter var diagnosticeret på grundlag af de gamle, brede Fukuda-kriterier fra 1994 og 18 patienter var diagnosticeret på grundlag af de nye, snævre ICC-kriterier fra 2011. Under hvile var der ikke den store forskel, hverken mellem patienter og kontroller, ej heller mellem de to patientgrupper. Men i løsningen af forskellige opgaver var der 10 regionale forbindelsespar ("ROI pairs with FC") mellem de 25 undersøgte regioner, som var signifikant forskellige mellem patienter og kontroller. Og hvad der var påfaldende var, at fem af disse var forskellige mellem ICC-ME/CFS-patienter og kontroller, og fem andre var forskellige mellem Fukuda-ME/CFS-patienter og kontroller. Forfatterne konkluderer ikke blot, at patienterne adskiller sig fra kontroller på disse netværks-forbindelser, men også, at forskellen mellem de to grupper af ME/CFS-patienter "derive from different mechanisms and can be regarded as distinct diseases", altså kan opfattes som adskilte sygdomme. De nævner nogle forklaringsmuligheder, som forskelle i myeliniseringsgrad (dvs af nervefibrenes skeder), neuroinflammation eller måske mere basalt forstyrrelser i calcium-transporten på nervecelleniveau.

#### *Faldende muskelstyrke og forsinket restituering efter anstrengelser*

En biomarkør, som også viser sig at kunne skelne ME/CFS-patienter fra andre grupper med træthed eller muskelsvaghed er håndgrebsstyrke som mål for muskelstyrke. I et studie af den britiske ME-forskningsgruppe på London School of Hygiene and Tropical Diseases (Nacul et al., 2018) sammenlignedes håndgrebsstyrken (HGS) hos 272 ME/CFS-patienter med tilsvarende hos 136 raske kontroller, 76 patienter med multipel sklerose (MS) og 37 med andre patienter med kronisk træthed (CF/non-ME), som ikke opfyldte de diagnostiske kriterier for ME/CFS (enten Fukuda-kriterierne og/eller Canada-kriterierne). Gennemsnitsalderen for de fire grupper var omkring 45 år i hver gruppe og BMI gennemsnitlig omkring 25 i hver gruppe. Håndgrebsstyrken blev målt i siddende stilling med et internationalt anerkendt hånddynamometer på den dominante hånd, i alt tre gange med 30 sekunder imellem hvert forsøg. Håndgrebsstyrken målt i kg var forventeligt signifikant lavere hos ME/CFS-patienterne end hos raske kontroller med måleværdier på 16,7 kg og 22,9 kg for hhv. min- og max-værdierne for dem med svær ME/CFS og 21,6 kg og 27,1 kg for dem med mild til moderat ME/CFS, mens de var 32,0 kg og 36,2 kg hos de raske kontroller, 29,0 kg og

34,2 kg hos dem med CF/non-ME og 20,3 kg og 26,12 kg hos dem med MS (disse sidste er således på niveau med mild til moderat ME/CFS).

Det påfaldende var imidlertid, at håndgrebsstyrken tydeligt faldt hos dem med svær ME/CFS fra første over anden til tredje måling (fra 21,2 kg over 19,2 kg til 18,5 kg), mens den hos dem med mild til moderat ME/CFS faldt lidt, og den lå stabilt hos de tre andre grupper, inklusiv hos MS-patienterne. Der fandtes tillige sammenhæng med sværhedsgraden målt på trætheds- og smerteskalaer og med SF36-instrumentets måling af helbredsrelateret livskvalitet. Denne sidste viste, at forskellene ikke kunne forklares med manglende motivation. Den faldende HGS over antal målinger for ME/CFS-patienterne var ifølge forfatterne et tegn på, at disse modsat MS-patienterne og CF/nonME-patienterne ikke når at restituere håndgrebsstyrken i løbet af blot tre forsøg i løbet af ca. 3 min. Det indikerer også, at der ikke bare er tale om muskelsvaghed, som jo også er udtalt hos MS-patienterne, men om en forstyrrelse i musklernes energimetabolisme.

Disse fund er tidligere set i mindre studier (Ickmanns et al., 2014, Neu et al. 2014, Meeus et al., 2016) og efterfølgende bekræftet i nyere studier (Hodges et al, 2018, Jammes et al., 2020), bl.a. af ME-forskergruppen ved Charitéhospitalet i Berlin (Jäkel et al., 2021). De målte HGS i to sessioner adskilt af en time med 10 målinger i hver session på 105 patienter med ME/CFS, 18 med kronisk træthed (CFR) hos kræftpatienter og 66 raske kontroller. De fandt signifikant lavere gennemsnitlig HGS hos ME-patienterne end hos kontroller både ved første og anden session med faldende HGS i løbet af de 10 målinger hos ME-patienterne, mens disse ikke faldt hos kontrollerne. Endelig var HSG lavere hos ME-patienterne ved anden session en time efter (knap 2 kg lavere – 14,6 til 12,9 kg hos kvinder, 26,3 til 24,5 kg hos mænd), mens de var lidt højere hos kontrollerne, som tegn på, at ME-patienterne endnu ikke var restitueret efter en time. Tilsvarende fandtes også hos kræftpatienter med CFR, om end i noget mindre grad. Desuden fandt de, at HSG korrelerede med funktionsevne (Bell score), PEM-score, den vasomotoriske del af COMPASS-31 (autonomi-skema) og fysisk funktion (SF-36-skema), men ikke med Chalder træthedsskala, hvilket forfatterne tog som udtryk for, at denne tidligere meget anvendte træthedsskala, især i ældre studier, som anvendte Fukuda-kriterier, mere er en måling af mental træthed end af fysisk træthed. Endelig fandt de også korrelationer med to meget anvendte muskel-biomarkører: kreatinin kinase og pyruvat dehydrogenase, den sidste som tegn på en hurtigere overgang til anaerob energidannelse. Ved såkaldt ROC-analyse fandt de en høj sensitivitet og specificitet (begge over 90%) ved bestemte cuttof-værdier (tærskelværdier), især ved anden session, som indikation på, at HSG-måling kan anvendes som diagnostisk test, om end nok med forsigtighed, da det kan fremprovokere PEM, og ikke hos patienter med svær ME. Forfatterne lægger vægt på, at ME-diagnosen skal baseres på de nye kriterier, som inddrager PEM som obligatorisk kardinalsymptom, da et ældre studie, som anvendte de gamle Fukuda-kriterier, kun fandt signifikante fund i den undergruppe af ME-patienter, som også havde fibromyalgi (Ickmanns et al., 2014).

#### *Ændringer i tarmens microbiom*

Der er fundet andre biomarkører, som kan skelne mellem ME/CFS-patienter og patienter med andre former for kronisk træthed (ICF eller CF/nonME eller hos patienter med andre kroniske sygdomme, som fx MS). I en række studier er microbiomet i tarmsystemet undersøgt - se det omfattende review

af tyske forskere (König et al., 2022), som her opsummeres. Flere studier har vist enten lavere mængder af anti-inflammatoriske bakterier, som fx Bifidobacterium, Faecalibacterium og Firmicutes, eller større mængder af pro-inflammatoriske bakterier, som fx Enterobacteriaceae hos ME-patienter sammenlignet med raske kontroller. De to førstnævnte bakteriearter fandtes også nedsat hos den syge af enæggede tvillingepar, hvor kun den ene havde ME. Også den smørsyreproducerende bakterie Bacteroides er fundet nedsat hos ME-patienter.

Især Faecalibacterium opfattes som lidt af en biomarkør. Den er også fundet nedsat hos patienter med irritabel tyktarmsyndrom (Irritabel Bowel Syndrom, IBS), der hyppigt forekommer som comorbiditet hos ME-patienter, især i det tidlige forløb af ME, hvor forandringer i microbiomet i det hele tager hyppigere ses end i det senere forløb af ME. Det kunne tyde på, at irritabel tyktarmsyndrom kunne være en del af årsagsprocessen hos en gruppe af ME-patienter. Men andre forskere mener, at den er en følge af ME. Der er også fundet sammenhæng med de kroniske inflammatoriske tarmsygdomme, som fx Crohn's sygdom, som har en betydelig højere risiko for at udvikle ME end kontroller uden disse tarmsygdomme. Også hos patienter med mavesår forårsaget af bakterien Helicobacter pylori er der fundet øget risiko for ME. Disse sammenhænge kunne skyldes lækager i tarmslimhinden, som øger permeabiliteten for bakteriel transport over i kredsløbet og videre ud i organerne, såkaldt bakteriel translokation, og som også ses ved andre kroniske sygdomme, som fx diabetes, leversygdomme og hjertesvigt. Det giver også muligheder for, at endotoxiner produceret af bestemte bakterier kan føres over i blodbanen og der forårsager forskelligartede reaktioner. Det kunne forklare, hvorfor der hos omkring halvdelen af ME-patienter findes øgede niveauer af immunglobuliner som IgA og IgM mod lipopolysakkarider (LPS), som produceres af gramnegative bakterier i tarmen og som medfører inflammation.

I tarmen fører gæringsprocesser af en række bakterier til dannelsen af mælkesyre, som også kan gå over i blodbanen og føre til laktat-acidose, som kan påvirke hjernen med neurologiske symptomer, der ligner dem ME-patienter har (den såkaldte D-Lactic-Acid hypotese). Men der er også mange positive effekter, som fx ovenfor omtalte Bacteroides, som producerer thiamin (vitamin B1), der indgår som en vigtig co-faktor i TCA-cyklussen og dermed ATP-produktionen. Det hele er meget kompliceret og har givet anledning til talrige andre hypoteser, som fx "Metabolic Trap hypothesis" fremsat af Ronald W. Davis- ME-forskergruppe ved Stanford universitetet i Californien (Kashi et al., 2019) med abnorm metabolisme af den essentielle aminosyre tryptophan, som udover at blive omdannet til neurotransmitterne melatonin og serotonin nedbrydes til kynurenin, der spiller en rolle for immunregulationen. Kynurenin er i flere studier fundet nedsat hos ME-patienter.

I et nyt studie af de tidligere omtalte ME-forskere fra Columbia universitetet i New York City, som inddrog 106 ME-patienter og 81 raske kontroller fra fem forskellige hospitaler i USA, fandt de, at blot tolv bakteriearter kunne anvendes som biomarkør til adskillelse af ME-patienter fra de raske kontroller (Guo et al., 2023). Især de butyrat-(smørsyre)-producerende bakterier, heriblandt især Faecalibacterium prausnitzii fandtes jo mere nedsat jo sværere den kroniske træthed var hos ME-patienterne. Funktionelle analyser af det fækale "metabolomic" viste nedsat niveauer af kortkædede fedtsyrer og bekræftede en nedsat butyrat-produktion tillige med nedsat acetat-produktion. Butyrat har mange gode egenskaber: det fungerer, som den største energikilde for tarmcellerne; det stimulerer væksten af disse celler og deres stamceller; det hæmmer kræftcellers vækst; det har en

række immunmodulerende funktioner, som regulering af T-lymfocyternes aktiviteter, hæmning af proinflammatoriske cytokiner og stimulering af makrofag-cellerne anti-mikrobielle aktiviteter. Acetat er nødvendig for butyrat-produktionen og butyrat-producerende bakteriers vækst er stærkt nedsat i et acetat-fattigt miljø. Så nedsat acetat og butyrat har negative følger.

De mange fund fra studier af microbiomet kan af forskellige grunde dog være vanskelige at tolke. Forandringerne i microbiomet findes anderledes efter fysisk aktivitet hos ME-patienter sammenlignet med raske kontroller, og nogle forskere mener ligefrem, at disse fysisk-relaterede forandringer er vigtigere end de permanente forandringer af microbiomet. ME-patienter har tillige ofte ændret deres kost undervejs i sygdomsprocessen, bl.a. til en mere protein- og fedtrig kost (fx keto-diæt), som er associeret med forekomsten af flere tarmbakterier, som fx Bacteroides. Endelig tager ME-patienter ofte også forskelligartede medikamenter, som kan påvirke microbiomet. Overdreven brug af antibiotika i barndommen eller som ung angives at være en mulig årsag til udviklingen af ME, i hvert fald hos en gruppe af ME-patienterne.

Som de fleste forskere til ovennævnte artikler selv understreger, er det tilbagevendende spørgsmål, hvad der er årsag og hvad der er virkning. Det gælder ikke mindst de epigenetiske forandringer, som ofte kan være en følge af sygdommen og ikke et led i selve årsagsprocessen. Og det gælder i høj grad også forandringerne i microbiomet. Problemet er blandt andet, at de kontroller, som er anvendt til sammenligningen af niveauet for disse mange biomarkører, i de fleste studier har været raske personer med en noget anderledes livsstil, herunder en mere almindelig kost og et højere aktivitetsniveau end de syge ME-patienter, selvom hverken deconditionering eller manglende motivation i flere undersøgelser ikke har vist sig at forklare forskellene. Det kommer også til udtryk i en statusartikel om ME i Ugeskrift for læger (Brinth et al., 2019): ”Tilbage står spørgsmålet om, hvilke af disse funktioner, der er henholdsvis primær årsag og senfølger i denne komplekse sygdomstilstand (...) og i hvor høj grad de er specifikke for ME/CFS.”

Endelig bør det fremhæves, at der mangler flere bekræftende studier, som kan reproducere en række af de ovennævnte fund, og tillige studier, som bevidst søger at falsificere (afkræfte) de mest betydende fund. En del af de mulige omtalte biomarkører er kun undersøgt i ganske få studier. Alligevel tyder adskillige studier på, at der er noget galt med ATP-produktionen i mitokondrierne, selvom om man endnu ikke ved, hvad der præcist er galt, og hvad der har forårsaget denne mitokondriedysfunktion. Dog peger en del på autoantistoffer, og det ser ud til at begge pathways til dannelse af ATP, dvs. både den glykolytiske og den oxidative forsyning, er kompromitteret. Sammenhængende hermed synes der også at være problemer med både Natrium/Kalium-pumpen og Calcium-transporten over cellemembranen. De fleste af ME-symptomerne synes enten at kunne forklares med denne svigtende energiproduktion eller med de kompensatoriske foranstaltninger, som søger at afbøde energiproblemerne. Der er nu opnået så megen viden om visse patofysiologiske mekanismer i sygdomsprocessen, at de førende ME-forskergrupper er ved at kunne opstille troværdige hypoteser, som for tiden giver anledning til klinisk-kontrollerede forsøg.

*Sammenhængende hypoteser*

Sammenhængende hypoteser, der forsøger at inddrage primære mekanismer, som kan have ført til mitokondriedysfunktionen og svigtende energiproduktion, er først fremsat i de seneste år. I et omfattende review (Rivera et al., 2019) fremlagde forfatterne, hvad de selv kalder en ”three pillars” hypotese, hvor de forsøger, at forbinde ændringer i immunsystemet, nervesystemet og de neuroendokrine netværk. De giver en god oversigt over de forandringer, som er blevet identificeret i disse tre systemer, som fx i immunsystemet: overvægten af T2 lymfocytter, reduktionen af Natural Killers cellers cytotoxiske aktivitet og B lymfocytcellernes dannelse af autoantistoffer. Men selvom de også forsøger at kæde disse ændringer sammen med forstyrrelser i energimetabolismen og mitokondriedysfunktionen, så sker dette ikke på en sammenhængende patofysiologisk måde.

En sådan sammenhængende hypotese er derimod fremsat af den norske forskergruppe (Fluge et al., 2021) fra Haukelands universitetshospital og universitetet i Bergen, som går på, at det hele starter med en infektion eller en genaktivering af en tidligere infektion, som sætter immunforsvaret i gang. Under denne proces dannes udover de naturlige antistoffer også autoantistoffer, der angriber patientens egne celler, blandt andet endotelcellerne på indersiden af blodkarrenes væg og bestemte receptorer i det autonome nervesystem. Det medfører forstyrrelser i blodgennemstrømningen med for lidt ilt til cellerne i hjernen, hjertet, muskler og andre organer og dermed forstyrrelser i mitokondriefunktionens energiproduktion. Det fører selv ved moderat fysisk aktivitet til en tidlig overgang til anaerobt stofskifte med produktion af mælkesyre og påvirkninger af hele energistofskiftet. Den reducerede iltforsyning medfører udover PEM-crash med stærk udmattelse efter fysisk aktivitet, forsinket og langvarig restitution og træthed selv under hvile, også påvirkning af hjernen med ”hjernetåge”, hovedpine og søvnforstyrrelser.

Ifølge hypotesen så igangsættes det ”andet trin” i sygdomsprocessen med en række kompensatoriske foranstaltninger for at afhjælpe energiproblemet, fx med aktivering af det autonome nervesystem og forstyrrelser i dette, som forklarer andre ME-symptomer, som ortostatisk intolerance med svimmelhed ved oprejning, forstyrrelser i temperaturreguleringen med influenzalignende symptomer, problemer med fordøjelsen, m.v. De norske forskere fra Haukeland Universitetshospitalet i Bergen (Hoel et al., 2021) har kunnet bekræfte denne deregulering af energimetabolismen med bl.a. et kompenserende større forbrug af aminosyrer og fedtsyrer som brændstof i cellerne end hos raske kontroller. Forbruget af fedtstoffer kan have et omfang, som svarer til at gå i vinterhi og dermed kunne leve et vegetativt liv med et lavt stofskifte, som gør den sengeliggende tilstand mindre skadelig.

Den tyske forskergruppe på Charité Universitetshospitalet i Berlin har i tre artikler udviklet en detaljeret, men lignende hypotese (Wirth og Scheibenbogen, 2020a,b, 2021). De peger også på autoantistoffers angreb på bestemte receptorer i det autonome nervesystem, som fører til øget sympatisk overvægt, der sammen med skader på endotelcellerne i karrene fører til vasokonstriktion og dermed til betydeligt reduceret blodgennemstrømning i hjerne, hjerte og muskler, som forklarer mange af ME-patienternes forskelligartede symptomer. Den nedsatte iltforsyning til muskelcellerne fører også til et manglende oprydningssarbejde med ophobning af natrium og lavt kalium, da natrium/kalium-pumpen ikke mere fungerer optimalt og derfor ikke i tilstrækkelig grad kan føre natrium ud af cellerne, hvilket er en ret energikrævende aktiv proces. Det påvirker også natrium-calcium udvekslingen med tillige calcium ophobning. Det skader mitokondrierne og dermed hele



energi-stofskiftet medførende reduceret dannelse af ATP. Det hele forklarer, hvorfor ME-patienterne efter selv små anstrengelser oplever PEM. Som kompenserende foranstaltninger produceres en række karudvidende stoffer (vasodilatorer), som igen påvirker hele kredsløbet og fører til en række andre ME-symptomer.

Der er lige publiceret en ret interessant artikel (Palacios et al., 2023) i tidsskriftet Nature af ME-forskergruppen ledet af Anthony Komaroff på Havard universitetet i Boston og forskere fra ME-centret på Columbia universitetet i New York. Det drejer sig om et stort kohortestudie af den tidligere omtalte kendte amerikanske sygeplejerskekohorte, som omfatter 41.802 sygeplejersker fulgt siden 1989. I diagnosticeringen af kronisk træthed skelnedes mellem dem, der opfyldte de nye snævre kriterier for ME/CFS (102 opfyldte disse) og dem med udtalt kronisk træthed (ICF, CF/nonME), som ikke opfyldte disse kriterier (522 havde ”severe fatigue”).

Det viste sig, at de var vidt forskellige, hvad angik risikofaktorer. Stigende alder, høj BMI, rygning, stort kaffeforbrug, øget alkoholforbrug og hormonbehandling var alle associeret til ICF, men ikke til ME/CFS. Kun tidligere infektioner med EBV (mononukleose) var stærkere associeret med ME/CFS. Selvom der var relativt få antal med tidligere EBV i hver gruppe (40 tilfælde blandt dem med ME/CFS mod 33 tilfælde mod dem med udtalt træthed), så var der dog en tydelig større andel hos ME-patienterne (39% mod 6%). I diskussionen gør forfatterne opmærksom på, at der hyppigt ses senfølger efter mononukleose i form af langvarig træthed, smerter og sensorisk hypersensitivitet. Denne store kohorte-undersøgelse indikerer, at ME er en kvalitativ anderledes lidelse end blot udtalt kronisk træthed og kun udgør en femtedel af alle med udtalt kronisk træthed.

### *Comorbiditet og fælles mekanismer*

Der bør i den forbindelse også inddrages en række andre sygdomme, som ofte findes hos ME-patienter (såkaldt comorbiditet), og som kan dele fælles patofysiologiske mekanismer med ME, og således også kan tænkes at bidrage til sygdomsprocessen. I et stort svensk studie af 229 ME-patienter fra Bragée-klinikken i Stockholm (Bragée et al, 2020), som alle var diagnosticeret på grundlag af Canada-kriterierne, fandtes hypermobilitet i leddene hos knap halvdelen af ME-patienterne, og den sjældnere, medfødte bindevævssygdom Ehlers-Danlos syndrom, som bl.a. kendetegnes af hypermobilitet, fandtes hos 20%. Patienter med dette syndrom kan være præget af udtalt træthed, ledsmerter, svimmelhed, neurologiske symptomer og hjerte- og mavetarmproblemer. Generaliserede smerter svarende til fibromyalgi fandtes hos over halvdelen af disse ME-patienter. Desuden fandtes craniocervical instabilitet med obstruktioner og ledsagende intracranial trykforhøjelse hos knap en tredjedel, som også kunne være forårsaget af protrusioner (nedsynkninger) ned i foramen magnum af lillehjernens tonsiller (Chiari malformation), som fandtes hos 3% af ME-patienterne. Intracranial trykforhøjelse kan have bidraget til den neuroinflammation, som påstås altid findes hos ME-patienter. Det skal understreges, at mange af disse patienter havde svær ME.

Comorbiditet med hjertekar-sygdomme forekommer også hyppigt. Udover ortostatisk intolerans drejer det sig om Postural Ortostatisk Takykardi Syndrom (POTS), som ved rejsning fra liggende eller siddende stilling medfører en voldsom stigning i hjerterytmen (meget høj puls), som ofte fører

til svimmelhed og også regulære besvimelser. Det skyldes forstyrrelser i det autonome nervesystem og kan derfor dele samme patofysiologi som ME og måske også samme årsagskæde med autoantistoffers ødelæggelse af nervereceptorer i dette. POTS findes hos op mod en tredjedel af ME-patienter, når disse diagnosticeres med de nye, snævre kriterier. Både ortostatisk intolerans og POTS indgår da også i de supplerende diagnostiske kriterier for ME (den første som et hovedsymptom i IOM-kriterierne). Det noget sjældnere mastcelle-aktiveringssyndrom (MCAS), som er en kronisk immunologisk sygdom, hvor mastcellerne producerer visse mediatorer (fx histamin) i alt for store mængder, er både associeret til ME og POTS og giver lignende symptomer.

I en artikel byggende på en omfattende litteratur har Stanculescu og Bergquist (2022) fra ME-kompetencecentret ved Uppsala universitetet i Sverige sammenholdt de forskellige patofysiologiske mekanismer i en overordnet hypotese ved at sammenligne fundene ved ME med det, der findes hos patienter, der har ligget længe i intensiv behandling (Post Intensiv Care Syndrom, PICS). Som ved PICS findes ved ME lav blodgennemstrømning (hypoperfusion) med utilstrækkelig iltforsyning til cellerne, som ses i sammenhæng med dysfunktion af endotelcellerne i karvæggene ("endothelcellopathy"), der kan skyldes cytokin reaktioner, inflammation, oxidativt stress og hyperaktivering af det sympatiske nervesystem. Det fører til vasokonstriktion og både til øget intrakranielt tryk og cerebral hypoperfusion. Der findes øget permeabilitet igennem blod-hjerne barrieren ("leaky BBB") og igennem tarmvæggene ("leaky gut") med muligheder for indstrømning af bakterier (bakteriel tranlokation) og toksiner i kredsløbet, herunder i hjerne-kredsløbet. Skader af tarmceller under den kritiske fase kan nedsætte dannelsen af tarmhormoner, som fx Ghrelin, og dermed nedsat stimulation af hypotalamus (H, nederste del af hjernen) og hypofysen (P, pituitary gland, kirtlen under hypotalamus). Umiddelbart efter en kritisk infektionssygdom eller et traume af anden art forstyrres de forskellige endokrine "akser", som HPA-aksen (HP-Binyre), HPT-aksen (HP-Thyroid) og HPS-aksen (Hypotalamus-Hypofyse-Sympaticus) med utilstrækkelig dannelse af det overordnede stresshormon (adrenocorticotrope hormon, ACTH) og forstyrrelse af det overordnede stofskiftehormon (thyreoidea-stimulerende hormon, TSH), som begge dannes i hypofysen. Det fører til tab af muskel- og knoglemasse, og ændringer i sukker- og fedt-stofskiftet.

Cytokiner menes at være involveret i det nedsatte stofskiftehormon, "low T3 syndrome", som ofte findes hos ældre. Forfatterne betragter dette som en adaptiv, kompenserende mekanisme for at bevare en vis energikapacitet. På den anden side hæmmer lavt stofskiftehormon blandt andet immuncellernes aktivitet, heriblandt NK-cellerne. Stofskiftehormonet har også betydning for endotelcellernes og mitokondriernes funktioner, Dette er i overensstemmelse med forløbet af ME fra en hypermetabolisk til en hypometabolisk fase. Muligvis kan nedreguleringen af mitokondrie-aktiviteten også være en adaptiv kompenserende foranstaltning for at nedsætte cellernes iltforbrug og undgå celledød, og kan derfor betragtes som et hypometabolisk "vinterhi" (hibernation). Forfatterne refererer til et ældre studie fra 1999, hvor der computertomografisk fandtes "små binyrer" i en mindre stikprøve af ME-patienter (50% mindre end hos kontroller) forårsaget af ACTH-mangel. Alle disse overvejelser sammenfattes i en stor tabel med paralleller mellem PICS og ME og en samlende figur, som illustrerer deres overordnede hypotese med pile mellem de patofysiologiske mekanismer. I forbindelse med sådanne spekulationer, bør det understreges, at analoge mekanismer ikke forudsætter fælles årsager og heller ikke betyder samme sygdom.

### *Afsluttende bemærkninger om biomarkører og mekanismer*

Der foregår således en stærkt stigende biomedicinsk forskningsaktivitet internationalt af betydende forskergrupper, som er meget opsatte på at kunne identificere nogle specifikke biomarkører, der både vil kunne øge den diagnostiske sikkerhed og føre til behandlingsmæssige gennembrud. Det gælder forskergrupper på en række af de bedste universiteter i verden, som for nylig var samlet på ME-konferencer i hhv. Berlin og London i april og maj 2023. Det var hovedsageligt biomedicinske forskere, herunder enkelte danske forskere og klinikere. I de senere år er der i flere lande også bevilget stigende forskningsmidler til ME-forskning (Mirin et al., 2020, Pheby et al., 2021), og for nylig er der bevilget store bevillinger til biomedicinsk ME-forskning i Holland (knap 100 millioner kroner til 10 forskningsprojekter) og en meget stor bevilling fra det britiske MRC (Medical Research Council) til DecodeME, ledet af forskere på Edinburgh universitet, som for tiden indsamler op mod 25.000 blodprøver fra ME-patienter til genetiske DNA-analyser i Storbritannien.

I en norsk forskningsgruppes systematiske review af alle artikler, som berørte mulige kausale (årsags-) faktorer, fandtes et støt stigende antal artikler fra 1979 til 2019 (Muller et al., 2020). Gennemgangen byggede kun på fund af artiklernes titler og resuméerne og ikke på læsning af selve artiklernes indhold, så resultaterne skal tages med forbehold. Dog kan der stoles på fordelingen af de i alt 1.161 fundne artikler på udgivelsesår, som steg fra et antal på under 10 om året i 1980'erne over en stigning fra omkring 20 til ca. 40 i løbet af 1990'erne, et niveau det holdt sig på i 2000'erne for at stige til omkring 50-60 efter 2010. Langt hovedparten var case-kontrol studier (i alt 894), mens kun et mindretal var kohortestudier, hvilket er forståeligt, når den lave incidens tages i betragtning, som jo indebærer, at der skal undersøges meget store kohorter (inddragende flere tusinde ME-patienter) for i løbet af en bestemt opfølgingsperiode at opnå et tilstrækkeligt antal patienter. Det skal dog tilføjes, at der er gjort mange opdagelser om årsagssammenhænge ved en række sygdomme, som startede med case-kontrolstudier og senere kunne bekræftes eksperimentelt. Men det er en klar svaghed ved mange ME-studier, at de inddrog så relativt få patienter, idet halvdelen af dem kun inkluderede under 100 patienter, mens kun 31 omfattede mere end 1.000 ME-patienter. Der manglede derfor ofte statistisk styrke til at opdage signifikante sammenhænge. Tillige anvendte hovedparten af studierne de gamle Fukuda-kriterier, hvilket på grund af fortyndingseffekten gjorde det svært at opdage reelle sammenhænge mellem risikofaktorer og den specifikke sygdom ME. Der er derfor klart behov for bedre og større studier i opdagelsen af biologiske mekanismer og kausale faktorer, og behov for at kunne reproducere (bekræfte) nogle af de væsentligste fund og endelig også at forsøge på at falsificere (afkræfte) disse fund.

Anthony Komaroff (2021) har i en lille artikel ("When suffering is multiplied") kredset om de lidelser ME-patienter må igennem ved udover den invaliderende lidelse i sig selv, som den Whitney Dafoe og mange andre ekstremt svært syge ME-patienter måtte igennem, også må lide den tort at være misforstået og tilsidesat både i familien, blandt venner og især af læger og andet sundhedspersonale i sundheds- og socialvæsnet. I den forbindelse opsummerede han også udforskningen af de biologiske forstyrrelser ved ME, som han mente findes indenfor fem hovedområder (hjernen, det autonome nervesystem, immunforsvaret, energimetabolismen og tarmens mikrobiom) og han redegjorde kort for de patologiske dysfunktioner, som er opdaget for

nylig. Men det der mangler, er hvordan forstyrrelserne i disse områder mere præcist er forbundne og om en enkel af dem sætter det hele i gang og dermed er den primære forstyrrelse.

Det kan dog konkluderes, at den internationale ME-forskning mere og mere fokuserer på de samme biologiske mekanismer. Trods den omtalte årsags-virkningsdiskussion, som på en række specifikke områder ikke er afgjort, bl.a. på grund af den manglende statistiske styrke og manglen på store kohortestudier og bedre eksperimentelle studier, er der ingen tvivl om blandt ME-forskerne, at ME primært er en somatisk sygdom, ligesom andre postinfektiose syndromer, såkaldte Post-Acute Infection Syndromes (PAIS), som Multipel Sklerose, Guillain-Barrés Syndrom, andre neuropatier (fx small fiber neuropathy), Post-Ebola syndrome, Post-Dengue fatigue syndrome, Post-chikungunya syndrome, Q-fever syndrome, Post-treatment Lyme syndrome, Post-SARS syndrome og nu også Covid-senfølger (Long Covid) og flere andre – se herom Choutka et al., 2022, hvori det også fremgår, at flere af disse også fører til ME/CFS i forskellig grad. Det kan dog fortsat diskuteres om det er en specifik sygdom med en enkel definitiv årsag, en følge af flere sygdomsprocesser med hver deres egne årsager som interagerer og fører til fælles symptomer eller en sygdom med flere subtyper og forskellige forløb, som det fx ses ved Multipel Sklerose (Tomas et al., 2017).

## 6. Sammenligning med Long Covid (LC)

I de seneste par år er LC (senfølger efter Covid) i stigende grad blevet sammenlignet med ME/CFS. Det er forståeligt, når det tages i betragtning, at en fjerdedel af dem, som overlevede SARS-epidemien i 2003, udviklede ME (Lam et al., 2009, Davis et al., 2023), og at en række patienter med andre post-infektiose syndromer også udviklede ME, fx hos ca. en femtedel af patienter med Q-feber træthedssyndrom, ligesom det også har vist sig, at coronavirus kan udløse andre post-infektiose syndromer, som fx Guillain-Barrés syndrom, muligvis ved genaktivering af andre persisterende vira (Choutka et al., 2022).

Der er allerede publiceret flere reviews, som sammenligner symptomerne ved de to lidelser. Den første (Wong and Weltzer, 2021), som allerede på det tidspunkt indbefattede 21 studier, viste, at PEM sammen med udtalt træthed og reduceret funktionsevne er blandt de hyppigst overlappende symptomer. Men der er andre symptomer, som ikke ses eller kun ses i mindre grad ved ME, som tab af lugt og smag, vejrtrækningsbesvær, persisterende hoste, brystmerter, hjerterytmeforstyrrelser, hudkløe, hårtab, m.v. Nogle LC-patienter trænes til at genvinde smag- og lugtesansen på en måde, der ville forværre en ME-patients sygdomsforløb, da ME-patienter ofte er hypersensitive for sensoriske stimuli som lugt, smag, lys og lyd.

Siden har talrige artikler fundet overlappende symptomer og fælles biologiske mekanismer mellem LC og ME. En god oversigt gives i en omfattende ny reviewartikel i tidsskriftet Nature Review (Davis et al., 2023) og et endnu mere omfattende nyt review med over 500 referencer (Komaroff et al. 2023). Komaroff har opsummeret begge reviews i en lille to-siders artikel i det amerikanske tidsskrift New England Journal of Medicine's formidlingskrift Journal Watch (15. juni 2023).

I dette sidste opsummerer Komaroff de mest robuste overlappende symptomer således: 1) neurologiske symptomer som kognitive deficits især vedr. opmærksomhed og reaktionshastighed, reduceret blodgennemstrømning i hjernen, nedregulering af HPA-aksen, abnormiteter i den hvide

substans ved MRI-scanning, søvnforstyrrelser og autonom dysfunktion, 2) immunologiske ændringer som forhøjet niveau af cytokiner, især proinflammatoriske, høje niveauer af autoantistoffer, inklusiv sådanne som angriber nervesystemet, reaktivering af herpesvira, som EBV (HPV-4), Cytomegalovirus (HPV-5) og Herpesvirus-6 (HPV-6), og proinflammatorisk tarm-microbiom, 3) metaboliske forstyrrelser som nedsat ATP-produktion og forøget oxidativt stress, 4). cardiovascular og respiratoriske symptomer som nedsat træningskapacitet, reduceret ventilatorisk effektivitet, endotelcelle dysfunktion og hyperaktiverede blodplader, der kan føre til mikrobloodpropper (det sidste ses ifølge andre dog ikke eller kun sjældent ved ME/CFS). I hans omfattende reviewartikel findes en tabel med 21 overlappende symptomer. Men der er også få, som ikke overlapper: nedsat smag og lugt, kløe og hårtab hos LC-patienter, smertefulde lymfeknuder, kemisk sensitivitet og tinnitus hos ME/CFS-patienter. Og han fremstiller i seks store tabeller de mange fælles biologiske abnormiteter og mekanismer i de forskellige organsystemer med angivelser af artikler med hhv. positive og negative fund, som viser rigtig mange fælles mekanismer.

Komaroff understreger, at det ikke kun er dem, som har haft de alvorligste Covid-infektioner, men også dem med milde, akutte symptomer, som udvikler LC, selvom der hyppigst udvikles LC hos de alvorligst syge Covid-patienter. Han tilføjer, at lignende senfølger ses efter andre infektioner, som fx efter mononukleose, borrelia og Giardia (svampeinfektion). Endelig, nævner han, at sådanne persisterende senfølger kan ses efter akutte traumer, som Surgical Intensive Care Unit-syndromet (SICU) efter store operationer, og efter langvarig intensiv behandling af andre årsager, det såkaldte Post-Intensive Care Unit Syndrome” (PICUS) – tidligere omtalt som PICS.

Ifølge Komaroff kunne en forklaring på hvorfor så forskellige infektioner og traumer kan fremkalde det samme symptombillede med udtalt træthed, hjernetåge og andre symptomer, som skyldes energimangel, være en evolutionært bevaret beskyttelsesmekanisme, som bidrager til at holde ATP-produktion på et lavt blus ved at dæmpe de aktiviteter som bevægelse, fordøjelse og tænkning, der er de mest energikrævende funktioner. Der signaleres hermed, at kampen fortsætter, da truslen enten ikke er til ende eller måske fortsætter som en pågående inflammation. Der er simpelthen brug for en metabolisk reprogrammering og for adfærsændringer, som sikrer, at energiforbruget anvendes til at hele de vævsskader, som er forårsaget af den pågående inflammation. og at der ikke bruges for megen energi til unødvendige fysiske, kognitive og mentale aktiviteter. Han sammenligner, som andre tidligere har gjort, med vinterhi (”hibernation”) og forstenelse (”torpor”) hos pattedyr og med hvile-stadiet (”dauer”) hos laverestående organismer, som fx den lille rundorm *Cenorhabditis elegans*. Disse tilstande involverer alle ændringer i immun-responset, kompromitteret glykolyse, nedsat aerob respiration, oxidativt stress og ændringer i mikrobiomet.

Infektionsmedicineren Jane Agergaard gør i sin videnskabelige leder om LC i Ugeskrift for læger (2022) opmærksom på, at der er dokumenteret en række autoantistoffer ved begge lidelser, men sparsom evidens for øget forekomst af autoantistoffer i et tidsmæssigt forløb. I sin leder konkluderer hun, ”at referencen til CSF/ME er derfor noget spekulativ”. I et tysk studie (Wallukat et al., 2021) fandtes de samme særlige autoantistoffer hos LC-patienter som hos ME-patienter, der angriber G-protein-koblede beta2-adrenerge receptorer i det autonome nervesystem. I en artikel i det amerikanske tidsskrift PNAS (Paul et al., 2021) påvist mange andre ens biomarkører, som tyder på et fælles oxidativt stress med nedsat produktion af ATP og tillige markører på

inflammation, herunder neuroinflammation, bl.a. forårsaget af mitokondriedysfunktion. Disse forskere peger også på, at disse metaboliske markører tyder på en hypometabolisk tilstand, som det ses ved vinterhi ("hibernation") hos andre pattedyr. Et andet studie fra forskergruppen ved Charité universitetshospitalet i Berlin (Haffke et al., 2022) fandt både hos LC- og ME-patienter tegn på beskadigelse af endotelceller i karrene og forhøjede værdier af endotelin, som fører til vasokonstriktion, mens en anden biomarkør (angiopoietin) kun var nedsat hos LC-patienter.

En dansk forskningsgruppe har undersøgt musklerne hos LC-patienter, dels muskelbiopsier elektronmikroskopisk, dels ved elektromyografiske (EMG) målinger. I det første studie (Agergaard et al., 2021) undersøgte 11 patienter, som var henvist på grund af paræstesier, elektromyografisk, og dette studie udvidedes i et senere studie (Agergaard et al. 2023) til 84 patienter. I over halvdelen (hos 53 patienter) fandtes myopatiske forandringer i EMG, som korrelerede med graden af de kliniske symptomer, og som tydede på forstyrrelser i de motoriske endeplader. På otte af disse patienter blev der også foretaget muskelbiopsier, hvori der elektronmikroskopisk fandtes atrofi af muskelfibrene med forandringer af mitokondrierne i disse og tillige tegn på inflammation og skader på kapillærene (Hejbøl et al., 2022). Der diskuteres ikke om sådanne forandringer også kunne tænkes at være til stede hos ME-patienter.

Men en fransk forskergruppe fra det europæiske hospital i Marseilles har i forbindelse med målinger på ergometercykel (CPT-analyse) gennemført elektro-myografiske målinger på rectus-femoris-musklen før, under og efter cykeltesten på 55 LC-patienter og 62 ME/CFS-patienter (Retornaz et al., 2022). Medianalderen var hhv. 46 og 44 år med hhv. 74% og 71% andel af kvinder. Symptomprofilen var næsten identisk med samme fordeling af PEM, træthed, kognitive forstyrrelser, søvnproblemer og muskelsmerter. CPT-analysen på de to grupper viste samme ændringer, som tidligere fundet på ME-patienter. Det nye fund var, at der fandtes identiske elektromyografiske ændringer af M-bølgen, både hvad angår nedsættelsen af amplituden som længere varighed i begge grupper. Forskerne konkluderer, at nogle LC-patienter viser samme neuromuskulære forstyrrelser som ME/CFS-patienter.

I et nyligt australsk studie af forskerne fra Griffith universitetet måltes hjernestamme volumen med MRI (magnetic resonans imaging) hos 10 ME-patienter (diagnosticeret med Canada-kriterier), 8 Long Covid-patienter (LC) og 10 raske kontrollere (Thapalya et al, 2023). Sammenlignet med kontrollerne fandtes signifikant forstørrede områder i hjernestammen, som er den del af det centrale nervesystem, der udgør overgangen fra rygmarven til hjernen, dvs. den del hvor alle motoriske og sensoriske impulser skal igennem fra og til hjernen, og hvor bestemte hjernecellekerner, som regulerer det autonome nervesystems funktioner, findes, hvorfor hjernestammen bidrager til reguleringen af vejrtrækningen, hjerterytmen, fordøjelsen (peristaltikken), søvnrytmen, gangrytmen m.v.. Der var lidt forskel i volumenforøgelsen i forskellige dele af hjernestammen mellem ME- og Long Covid-patienterne, men disse forskelle var ikke signifikante. Hos ME-patienterne fandtes positiv korrelation mellem forøgelsen af visse dele af hjernestammen og smerter, mens der hos LC-patienterne fandtes negative korrelationer med vejrtræknings-problemer. Forfatterne fremhæver, at dysfunktionen af hjernestammen, som ifølge forfatterne sandsynligvis er forårsaget af neuroinflammation, kan forklare en del af patienternes symptomer. Neuroinflammation er set i autopsier af patienter, som er døde af Covid-19. Forfatterne har tidligere også fundet øget volumen

af hippocampus og reduceret volumen i frontale dele af hjernen, områder som begge spiller en rolle for hukommelsen (Thapalya et al., 2022).

Et overraskende fund blev opdaget af en dansk forskergruppe (Fogh et al., 2022). De havde indsamlet oplysninger og blodprøver hos en stikprøve på 341 medlemmer af Facebookgruppen ”Covidramte med senfølger”. Det overraskende var, at 1/3 af disse ikke havde antistoffer i blodet og flertallet af disse var tilsyneladende ikke blevet smittet, selvom de havde de samme symptomer som dem med antistoffer. Det kunne dog ikke udelukkes, at de faktisk var blevet smittet, men kun i ringe grad havde udviklet antistoffer og/eller allerede havde nedbrudt antistofferne, da disse forsøgte målt. Det diskuteres ikke om de evt. skulle have udviklet ME af anden årsag og forvekslet disse symptomer med LC i en tid, hvor dette blev meget omtalt. Derimod gav artiklen anledning til fremhævelsen af visse psykosomatiske forklaringer i pressen.

I det britiske tidsskrift Lancet foreslog en dansk forskergruppe fra lungemedicinsk afdeling på Århus Universitetshospital (Saunders et al., 2023), at ”A new paradigm is needed to explain long COVID”, og det skulle være at betragte LC som ”en funktionel lidelse”, da der ikke er fundet nogen entydig biologisk mekanisme, som kan forklare den fulde vifte af symptomer, selvom det jo vides, at LC er forårsaget af coronavirus og derfor definatorisk ikke kan være en funktionel lidelse. Det blev hurtigt kritiseret af en række udenlandske forskere, blandt andet af hollandske forskere (Vink et al., 2023), som fremhævede, at der er fundet hundredvis af biomedicinske forstyrrelser ved LC, som absolut ikke taler for en funktionel lidelse. En anden forskergruppe fra universiteterne i Berkeley og Manchester (Tuller et al., 2023) gør opmærksom på, at LC er et postinfektiøst syndrom, som er forbundet med autonome, vaskulære, immunologiske og pro-inflammatoriske dysfunktioner, m.v. og ikke er en psykosomatisk lidelse: ”Perhaps if the field of post-viral illness had not been neglected for decades and patients with ME/CFS and related conditions had not been ignored and mistreated, we would understand a lot more now about the medical challenges confronting long Covid patients”.

En tredje forskergruppe fra universiteter i Yale og New York (Iwasaki et al., 2023) understreger, at årsagerne til LC indbefatter sandsynligvis viruspersistens og genaktivering af virus med produktion af virus RNA og virus proteiner, som skader forskellige celletyper og organer. Patienterne kan udvikle små blodpropper via aktivering af blodplader, mitokondrie dysfunktion og andre sekundære følger. Forfatterne nævner blandt andet, at persisterende Epstein-Bar virus (EBV) kan genaktiveres, og niveauet af den efterfølgende mængde af virus i blodet synes at kunne forudsige udviklingen af LC. Det kunne forklare, at et stigende antal LC-patienter udvikler ME/CFS. Forfatterne kalder LC en ”Post-Acute Infection Syndrome (PAIS)”, ligesom ME og senfølger efter andre virusinfektioner: ”Although, it is not known whether pre-existing psychological diagnoses might influence the risk of long COVID (e.g. by affecting the host endocrine and immune system) it is neither productive nor clinically or scientifically valid to classify long COVID as a psychosomatic condition”.

I et studie af en svensk forskergruppe fra universitet i Linkøbing og Karolinska instituttet i Stockholm (Apostolou et al., 2022) fandtes et langt højere niveau af specifikke antistoffer mod EBV og andre herpesvira i spyt hos 95 ME-patienter, som var blevet smittet med coronavirus (SARS-CoV-2) end hos 110 raske, som også var blevet smittet med coronavirus. Det ser ud til at SARS-

CoV-2 virus, som giver Covid-19, kan genaktivere EBV og andre herpesvira. Det kan også genaktivere en retrovirus HERV, som også findes endogent, idet det i tidernes morgen er blevet en del af vores genom hos 8% af os. Og nogle af disse vira forvilder sig helt ind i cellernes mitokondrier, når vi første gang smittes med dem, og overvintrer (persisterer) der. Når de så genaktiveres, kan de fragmentere mitokondrierne og dermed forstyrre hele vores energistofskifte.

Vi ved således med sikkerhed, at en vis andel patienter med LC også får ME. Den tyske ME-forsker Carmen Scheibenbogen anfører i et interview i Tagesspiegel (11. januar 2023), at ca. 10% af Long Covid udvikler ME. Det samme formoder Komaroff og Bateman (2021). Men der mangler en større kohorteundersøgelse. Andre mener andelen kan være noget højere, helt op til halvdelen (Kedor et al., 2022, Davis et al., 2023). På en international ME-konference i Berlin i april 2023 og på en anden i London i maj 2023 blev dette bekræftet. Det kunne i begyndelsen ikke udelukkes, at der var tale om et tilfældigt sammenfald i betragtning af, hvor mange som havde været smittet med coronavirus. Men nu er antallet af LC-patienter, som har udviklet ME globalt så stort, at den mulighed ikke mere diskuteres. Der synes nu at være en speciel sammenhæng, fx ved ovennævnte mulighed for reaktivering af persisterende vira. Det forventes derfor, at incidensen af ME vil stige kraftigt i de kommende år og mindst vil blive fordoblet (Komaroff and Bateman, 2021).

I Danmark er der nu ca. 11.000 medlemmer af ”Facebookgruppen for Covid-senfølger” og en LC-forening er dannet i foråret 2023. Flere hundreder har formodentligt allerede udviklet ME, selvom de nok ikke er diagnosticeret med ME grundet den hjemlige tabuisering af ME og opfattelsen af ME som en funktionel lidelse, og dermed den manglende udredning af ME som specifik somatisk sygdom. (Jeg har læst interviews i pressen og meddelelser på de sociale medier med LC-patienter, som har klare hovedsymptomer på ME, især PEM, men uden at vide at de kunne have ME).

Alligevel er det nok også her klogt foreløbigt at holde tingene adskilt og ikke sammenblende distinkte post-infektiøse syndromer med betegnelsen funktionelle lidelser eller sammenblende ME og LC, da det dels kan føre forskningen på afveje, dels kan forvirre udredningen med uklare diagnostiske kriterier, og endelig kan det føre til fejlagtige behandlinger. Indtil videre ser det ud til, at det også er den holdning, som det britiske ”The ME-association” indtager (se deres rapport ”Long Covid and ME/CFS: Are they the same?”, maj 2022), som dog advarer imod ikke at tage ved lære af ME/CFS i diagnostikken og behandlingen af Long Covid.

Det bør afslutningsvist understreges, at de fleste med Long Covid ikke udvikler ME. En betragtelig andel har blot et langtrukket forløb med de symptomer, som kendetegnede den akutte infektion, dvs. med vejrtrækningsbesvær, hoste, tab af lugt og smagssans, m.v., dvs. et relativt mildt forløb, som de kommer ud af med tiden. En anden andel har andre Covid-specifikke symptomer, herunder især kronisk træthed, men uden PEM, og også med kognitive problemer, søvnforstyrrelser og hovedpine m.v., men uden at opfylde de snævre kriterier for ME. De kan dog også være præget af mikrovaskulære koagulationsproblemer med små blodpropper, som kun sjældent ses ved ME. Det er kun den tredje gruppe, som er præget af de hovedsymptomer, herunder det obligatoriske kardinalsymptom PEM, der definerer ME/CFS. Præcist hvor stor den sidste andel er, mangler dog at blive estimeret i større veldefinerede kohortestudier. Men alt tyder på, at det er mere end 10%, ligesom det også er tilfældet i flere andre post-infektiøse patientforløb (se Choutka et al., 2022).



Den stigende forskningsmæssige interesse for LC vil dog kunne bidrage til at fremme ME-forskningen, og det er da også sådan, jeg fortolker interessen for sammenhængen hos ME-foreningen, og de nylige debatter herom i forskellige europæiske parlamenter. ME-forskningen ligger langt under det niveau, som tilsvarende alvorlige kroniske sygdomme med ca. samme antal patienter har opnået, fx Multipel Sklerose (MS), Reumatoid Artrit (RA, Ledegigt) og Schizofreni (Minn et al., 2020). Fx udgør forskningsudgifterne til ME i USA kun 1/10 af tilsvarende til MS og RA (Toogood et al., 2021). Men en række nationale sundhedsinstitutter i andre lande er nu i gang med prioriteringen af ME-forskningen (Pheby et al., 2021), ligesom bevillinger til LC-forskningen er i kraftig stigning, sidst med en bevilling på en milliard dollars i USA (Komaroff et al., 2023).

Det førte i marts 2023 til et betydningsfuldt ”Workshop on long COVID” i EU-parlamentet (Workshop Proceedings, March 2023), hvor bl.a. Carmen Scheibenbogen i et meget præcist kapitel om ME påpeger de betydelige overlap mellem LC og ME, og hvor hun adresserer nogle prioriteter for post-infektiose syndromer. Hun sammenligner heri også ME med Multipel Sklerose (MS), da de har samme prævalens, samme overrepræsentation af kvinder, samme relativt tidlige debut og sammenlignelig alvorlig nedsættelse af livskvaliteten, endda værst for ME/CFS. Alligevel er der kun to specialiserede klinikker for ME i Tyskland mod 217 for MS. Hun kritiserer også den misdiagnosticering som psykosomatisk lidelse ME stadig er udsat for og som nu også truer LC.

Tilsvarende advarsler er også for nylig fremført i et langt interview i Novo Nordisk Fondens nyhedsbrev ScienceNews.dk (15. august 2023) med to LC-forskere, Douglas Kell fra Liverpool universitetet og Novo Foundation Center for Biosustainability, og Resia Pretorius fra samme, som har forsket i forstyrrelserne i mikrokoagulering og dannelsen af små blodpladepropper ved LC. De mener, ”at det biokemiske grundlag for LC udfordrer de psykologiske forklaringer og kræver et paradigmeskift så det anerkendes som en fysiologisk sygdom.”

Den samme kritik kommer også frem i det tidligere nævnte omfattende review om LC af amerikanske forskere i tidsskriftet Nature Review (Davis et al., 2023), hvori sammenligningen med ME dominerer ikke bare vedr. de fælles patofysiologiske mekanismer, men også vedr. diagnostiske kriterier og instrumenter, og tillige i valg af behandlingsstrategi med vægt på ”pacing” (energiforvaltning) og symptomlindrende behandlinger.

## 7. Behandlinger, symptomlindring og pleje

Behandlingsformer som Graderet Genoptræning (Graded Excercise Therapy, GET) og Kognitiv Adfærdsterapi (Kognitiv Behavioural Therapy, CBT), som tidligere anbefalede internationalt, både af det amerikanske CDC og det britiske NICE, frarådes nu af de selvsamme sundhedsinstitutter og en række andre landes sundhedsinstitutter (Australien, Belgien, Canada, Finland, Holland, Norge, Sverige, Skotland, Tyskland, m.fl.), idet de mener, at disse behandlingsformer direkte kan forværre sygdomsforløbet, uanset hvor mild ME er hos den enkelte patient. Det gælder ikke for andre former for kronisk træthed, som fx ICF eller CF/nonME på grund af stress, depression, og andre former for mental træthed, som tværtimod ofte har gavn af disse behandlingsformer. For kronisk træthed ved andre lidelser afhænger det af hvilke sygdomme, som ligger til grund for trætheden. Hvis det drejer sig om andre nærtbeslægtede post-infektiose og post-traumatiske syndromer kan disse

behandlingsformer også gøre mere skade end gavn, hvis PEM gør sig gældende, men ikke for fx Multipel Sklerose, som har gavn af træning. Drejer det sig om andre kroniske sygdomme kan de være gavnlige. Det er derfor det er så vigtigt at udrede specifikt for ME og ikke putte dem ind under en fælles hat for funktionelle lidelser, der behandles ensartet, som vi ulykkeligvis gør herhjemme.

Selv ved den mindste fysiske aktivitet overgår ME-syge meget hurtigt til anaerobt stofskifte af de grunde, som er gennemgået tidligere. Nogle svært syge ME-patienter føler det som om de konstant har løbet Marathont eller er i en anden form for hård træning. Nogle ME-patienter har været igennem langvarige genoptræningsforløb før de endelig fik stillet den korrekte diagnose af en egentlig ME-specialist, som derefter frarådede dem den form for graderet genoptræning. I løbet af de første genoptræningsforløb går man fra at være totalt udmattet med PEM-crash i nogle dage, til ved de næste i nogle uger og ved efterfølgende genoptræning i flere måneder for til sidst at ende som sengeliggende svært medtaget ME-patienter.

Det er normalt ikke godt at være passiv og dermed ikke bruge sine muskler dagligt, men ved ME er det endnu værre at bruge dem udover sine lave energigrænser, da det fører til PEM og kraftigt kan forværre sygdomsprocessen. Hvis man bruger bestemte muskler til bestemte gøremål i hverdagen, har man ikke energi nok til at bruge andre muskler på andre gøremål. Man må nøje kunne afgrænse sit energiforbrug ved forskellige gøremål, inklusiv kognitive og mentale, og ikke mindst skærmtid, for ens samlede energimængde er konstant lavt. Det er derfor uansvarligt at tilråde den slags behandlinger til ME-patienter uden den mindste advarsel og uden indlæring af sine energigrænser.

NICE fraråder da også utvetydigt GET ligesom enhver anden fysioterapi, som har til sigte at genoptræne de tab af muskelfunktioner, som fysisk inaktivitet har medført (dekonditionering): "Do not advise people with ME/CFS to undertake exercise that is not part of a program overseen by an ME/CFS specialist team, such as telling them to go to the gym or exercise more, because this may worsen their symptoms" (side 32). Der redegøres herefter for, hvordan ME-patienten skal tilpasse sine fysiske aktiviteter og øvelser ved selv at vurdere sine egne energigrænser (energiforvaltning), men ikke underlægge sig en gradvist opadstigende intensitet eller gradvis øget træningstid, der ser bort fra disse energigrænser. "Pacing", som en strategi til at forbedre patientens energiforvaltning, har længe været anbefalet (se Goudsmit et al., 2011).

Tilsvarende gælder for CBT som NICE ikke tilkender nogen anvendelse som helbredende (kurativ) behandling, da også mental stress kan udløse PEM og sygdomsforværring. Ikke mindst de lange CBT-forløb, som praktiseres på centre for funktionelle lidelser eller hos privatpraktiserende psykologer, kan være ubærlige for ME-patienter. ME-patienter har ikke behov for gradvist at kunne omfortolke deres symptomer og dermed på sigt kunne gøre sig fri af dem. Det bygger på årsagsforklaringen for funktionelle lidelser om, at det primært drejer sig om grundliggende forstyrrelser i hjernens bearbejdelse af kropslige symptomer (fx ved "irritabel tyktarmssyndrom" symptomer fra tarmen), som sætter kroppen i en permanent stressstilstand ("Bodily Distress Syndrome"). Men selvom ME-patienterne, når de har det værst, kan være i en stressfuld tilstand, har de reelle symptomer, som ikke skal omfortolkes, men accepteres og lindres.

I denne sammenhæng bør det bemærkes, at Sundhedsstyrelsen i sit uddybende svar til Sundhedsministeren (4. april 2022) har kritiseret NICE for at have en skematisk opfattelse af GET og mener, at denne behandling skal tilpasses individuelt på en måde, der kan synes at nærme sig den aktivitetstilpasning og energistyring ("pacing") som NICE anbefaler, og som også anbefales af CDC. Men NICE skriver udtrykkeligt, at deres definition af GET er taget direkte fra de studier, som indgår i Cochrane-analysen af evidensen for GET, hvor GET defineres som træning med faste trinvis stigninger i mængden af tid, der bruges på at være fysisk aktiv (NICE-guidelines s. 57). Dette fremgår da også af NICE's rundbordssamtale den 18. oktober 2021.

Sundhedsstyrelsen har endnu ikke villet ændre sin tidligere anbefalinger ("Funktionelle lidelser. Anbefalinger til udredning, behandling, rehabilitering og afstigmatisering", 2018), hvor der skrives: "Der er lav grad af evidens for en positiv effekt af gradueret træning, der sigter mod at bryde deconditionering. Man kan i princippet bruge alle former for fysisk træning, såvel gradueret aerob og anaerobisk træning, som superviseres ved regelmæssigt fremmøde hos terapeut, og som med fordel kan foregå på hold". Bare det at tale om "anaerobisk træning", dvs. fx intensiv 100 meter løb eller intensiv styrketræning, viser et totalt manglende kendskab til de basale forstyrrelser i energiproduktionen, som ligger til grund for kardinalsymptomer PEM og den langvarige restitueringsfase efter anstrengelser.

I Sundhedsstyrelsens nye håndbog til patienter om funktionelle lidelser (2023) anbefales stadig "gradueret genoptræning (GET)", der "er en træningsform som er tilpasset den enkelte patient og består af *en gradvis øgning af aktivitet*" (min kursivering). Der er i denne helt nye håndbog ingen advarsler eller hensyntagen til muligheden for udvikling af PEM og sygdomsforværring af ME, da ME stadig ikke adskilles fra funktionelle lidelser, dvs. sammenblandes med "kronisk træthed" af andre årsager, hvor de biologiske forstyrrelser bag "belastningsintolerancen" ikke indgår. Sundhedsstyrelsen mener fortsat ikke, at PEM skal være et obligatorisk hovedsymptom, hvorfor heller ikke de diagnostiske kriterier skal ændres (se Sundhedsstyrelsens uddybende svar fra 4. april 2022 og senere i en række svar på spørgsmål fra sundhedspolitiske ordførere og ME-patienter fra maj og juni 2023). Der er absolut ingen forståelse for de basale cellebiologiske forstyrrelser i energimetabolismen ved ME i denne manglende afklaring.

Fink m.fl. lægger i deres statusartikel (2021) vægt på, at evidensgrundlaget ikke har ændret sig, da de gamle kriterier stadig er anvendelige og de tidligere studier derfor stadig valide. De mener, at der er "solid evidens for at CBT hjælper", og de mener også, at der er evidens for en positiv effekt af GET. De nævner, at der "ikke er påvist øget forekomst af bivirkninger". De kritiserer som Sundhedsstyrelsen, at "NICE definerer GET på en ny måde, hvor stigningstakten skal være fikseret". GET er derimod et gradueret mål for genoptræning, "hvor stigningstakten er nøje tilpasset den enkelte patient. Som ved anden træning er målet at give patienten mere energi og bedre velbefindende" (en underlig formulering, når man betænker den utilstrækkelige energidannelse ved ME). Alligevel kritiserer de NICE's anbefaling af behandling med energistyring, da der ikke findes nogen videnskabelig dokumentation for denne. De mener tværtimod, at denne energistyringsmetode m.m. "må opfattes som potentielt skadelig med risiko for at vedligeholde eller forværre tilstanden". I det hele taget er denne statusartikel en polemisk kritik af NICE-guidelines, som forfatterne mener "bryder afgørende med den videnskabelige evidens på området", en påstand, som ser fuldstændig

væk fra de sidste tyve års biomedicinske forskning, som da påfaldende nok overhovedet ikke refereres i denne statusartikel. Det kan undre, at Ugeskrift for lægers redaktion ikke har stillet krav om opdateret viden til en sådan statusartikel.

Fink m.fl. henviser til det store PACE-studie i Lancet (White et al. 2011), som i et stort anlagt klinisk kontrolleret forsøg med flere hundreder deltagere undersøgte effekten af tre behandlinger - APT (adaptive pacing therapy), CBT og GET. I den fandtes signifikant effekt af de to sidste, men netop ikke af den første (der var dog kun inkluderet et studie af denne metode). Men - som mange forskere siden har kritiseret (Vink, 2016, Goudsmit and Howes, 2017, Geraghty et al., 2017, 2019, se især Special issue on the PACE Trial, JHP 2017 og Diane O'Leary fundamentale kritik i en artikel fra 2018) - anvendte dette studie de gamle kriterier, især de meget brede Oxford-kriterier, hvor PEM ikke indgår som obligatorisk symptom, og medtog derfor mange patienter, som havde kronisk træthed af andre årsager end ME, mange lette tilfælde af kronisk træthed og ingen med meget svær ME. En meget alvorlig kritik var desuden, at forskerne undervejs nedsatte tærsklen for effektmålene, hvilket er uhørt i klinisk kontrollerede forsøg, hvorfor dette store studie, som virkelig har været anvendt for at fremme anvendelsen af CBT og GET, nu bruges som et eksempel på, hvordan sådanne forsøg ikke skal gennemføres. Endelig var der betydelige interessekonflikter med relationer til et stort internationalt forsikringssselskab, som forfatterne ikke redegjorde for. Senere reanalyser af samme datamateriale, hvor den oprindelige protokol fulgtes, herunder ved brug af de oprindelige definerede effektmål, viste ingen effekt, hverken for CBT eller for GET (Wilshire et al., 2018). Denne massive kritik nævnes ikke med et ord i Fink m.fl.'s statusartikel.

De henviser også til Cochrane-analysen (Larun et al. 2019), som omfattede i alt 8 studier med i alt 1.518 deltagere, hvoraf næsten halvdelen udgjordes af dem, som deltog i PACE-studiet. Men også i disse analyserede studier anvendtes de gamle Oxford-kriterier fra 1991 og de gamle CDC-kriterier fra 1994 (Fukuda-kriterier). Desuden skal det også understreges, at evidensen for en positiv effekt af GET i denne Cochrane-analyse, som altså dækkede en bred gruppe af patienter med kronisk træthed og ikke specifikt ME, kun benævnes "sandsynlig" ("probable") og kun var "moderat" og hvad angår langtidseffekten "meget lav" sammenlignet med "passive kontroller", ligesom der var usikkerhed om alvorlige bivirkninger. Forfattere bag Cochrane-analysen har også været kritiseret for "conflict of interest", specielt i forhold til PACE-studiet. Kritikken har været så voldsom, at andre forskere stillede krav om tilbagetrækning af publikationen. Det blev den ikke, men den er siden blevet kaldt "substantially out of date" og man har ændret på konklusionen, så langtidseffekten nu er "uncertain" ligesom spørgsmålet om der kan opstå alvorlige bivirkninger også er "uncertain" (Bastian, October 3, 2019, se også følgende liste med kritik af Cochrane-analysen: <https://melivet.com/2021/10/28/get-and-cbt-are-ineffective-or-cause-harm-in-me-patients/>). Heller ikke denne kritik er omtalt i Fink m.fl.'s statusartikel.

I statusartiklen refereres desuden til et systematisk review i et psykosomatisk tidsskrift af White og Etherington (2021) af 10 kontrollerede forsøg af effekten af GET med i alt 1.279 deltagere, som specielt ser på bivirkninger (de fleste af disse forsøg indgik i ovennævnte Cochrane-analyse). De finder, at disse bivirkninger kun forekom hos 4% af patienter med kronisk træthedssyndrom. Men også i disse kontrollerede forsøg anvendtes i langt de fleste studier de gamle kriterier. Hvis vi derfor går ud fra, at kun 1 af 5 deltagerne har haft ME, mens de andre 4 kun havde "udtalt træthed", så kan

det jo meget vel være 20% med bivirkninger hos dem med ME defineret med de snævre kriterier. Og hvis vi tænker på, at der blandt disse kun er et mindretal med svær ME, så kan det meget vel være, at alle dem med svær ME netop får bivirkninger i form af forværring af tilstanden.

Det kan undre, at ovennævnte statusartikel af Fink m.fl. i Ugeskrift for læger fra 2022, modsat den tidligere nævnte statusartikel af Brinth et al. fra 2019 i samme tidsskrift, er fuldstændig uden gennemgang af den nyeste biologiske ME-forskning, selvom der netop vedr. de biologiske mekanismer er gjort rigtig mange nye fund og fremlagt interessante hypoteser i netop de mellemliggende tre år. Der er ingen referencer til den nyeste norske forskning fra Bergen, den nyeste svenske forskning fra Uppsala universitetet, den nyeste forskning fra Charité-hospitalet i Berlin, den nyeste forskning fra de amerikanske universiteter - Harvard universitetet i Boston, Columbia universitetet i NYC, Cornell universitetet i Ithaca. DePaul universitetet i Chicago eller Stanford universitetet i Californien – den nyeste forskning fra Griffith universitetet i Australien og fra Dunedin universitetet i New Zealand, fra London School of Hygiene og Tropical Medicine, fra universiteter i Holland, Frankrig, m.fl. som internationalt er i front.

Det er påfaldende, at forfatterne i denne sidste statusartikel fra 2022 i den grad kritiserer NICE-guidelines uden at forholde sig til de omfattende reviews på de forskellige områder, som NICE og før dem IOM har udarbejdet, og som ligger til grund for NICE's ændrede opfattelse af ME's årsager, natur, diagnostiske kriterier og behandlinger. Det affærdiges blot med ”at evidensgrundlaget har ikke ændret sig, det har alene NICE-komiteens fortolkning af det”. Det er en helt urimelig påstand uden hold i fakta, da rigtig megen ny forskning er kommet til siden NICE udarbejdede deres tidligere guidelines i 2007, ikke mindst i det patofysiologiske grundlag for PEM og dermed for behandlingsudfordringerne. Deres kritik er direkte i tråd med den kritik af NICE-guidelines, som en række psykiatere på samme tid havde fremført i Lancet (Flottorp et al., 2022). De forsøgte også at få ændret WHO's definition af ME, men det lykkedes dem ikke.

Denne manglende erkendelse af de patofysiologiske mekanismer fremstår også tydeligt af den nyeste artikel i tidsskriftet Neuropsychiatry (White et al., 10. juli 2023) skrevet af 49 hovedsageligt psykiatere fra flere lande, hvoraf halvdelen dog er fra UK, anført af Peter White, som også var hovedforfatter på ovenstående PACE-studie, og med medforfattere som Michael Sharpe, Simon Wesseley og andre kendte fortalere for den tidligere dominerende psykosomatiske opfattelse, heriblandt også den tyske forsker Peter Henningsen, de norske forskere Signe Flottorp og Vegard Wyller og selvfølgelig Per Fink, som også var medforfatter på den tidligere kritik af NICE-guidelines i tidsskriftet Lancet (Flottorp et al., 2022). Trods den massive kritik af PACE-studiet og Cochrane-analysen, som de ikke omtaler, fortsætter de ufortrødent deres angreb på NICE.

De kritiserer især inddragelsen af PEM som obligatorisk hovedsymptom, som de mener er ”debatabel”, men uden nogen som helst reference til hele den ovennævnte patofysiologiske forskning, som forklarer dette symptoms betydning. De kritiserer endvidere NICE's opfattelse af GET og CBT, og refererer igen til PACE-studiet uden nogen som helst reference til kritikken. De gengiver i en tabel den række af metaanalyser, som siden de gamle NICE-guidelines i 2007 er gennemført, og som alle skulle vise en effekt, selvom det klart fremgår, at selv med anvendelse af de gamle, brede kriterier, hvor PEM ikke er obligatorisk, er effekten kun lav til moderat, men

aldrig substantiel. De indrømmer dog i en Box om ”uncontroversial conclusions”, at disse behandlinger ikke hjælper alle med CFS/ME, og de indrømmer, at ”simply telling patients to exercise more make them worse”, en indrømmelse i forhold til, hvad de tidligere har udtrykt, men desværre ikke en advarsel, der endnu er indoptaget i de danske anbefalinger.

Men uanset disse ret beskedne indrømmelser, negligerer disse forskere konsekvent den biomedicinske forsknings resultater. Det er der intet nyt i. Ingen ny forskning kan rokke ved disse forskeres fastlåste standpunkt, som de har haft i over 20 år. Allerede i et interview med Per Fink af Lone Frank i Weekendavisen den 14. januar 2011 udtalte Per Fink sig resolut om den biomedicinske forskning: ”Infektionsteorien tror jeg ikke et øjeblik på. Den er velundersøgt, og man har været igennem alle mulige viruskandidater, men der er ikke noget at komme efter”. Der ses helt væk fra den nye forskning om fx herpesvira som triggere af ME og de mulige skader ved genaktivering af vira, ligesom den nyeste forskning af post-infektiose syndromer, som kan føre til ME hos en substantiel andel af patienterne (Choutka et al., 2022). Det drejer sig ikke om kroniske infektioner, men om mulige langtidsskader fra tidligere infektioner eller skader fremprovokeret af fx genaktiveringer af persisterende vira. I dag viser de mange ME-tilfælde, som globalt i tusindvis dukker op som senfølger på Covid-infektioner, at coronavirus i de seneste år har været den største trigger af ME (Davis et al. 2023, Komaroff et al. 2023).

Det er sigende for den særlige danske ME-situation, at ikke en eneste af de forskere, som skrev statusartiklen i 2019, er forfattere på den fra 2022 og vice versa. Det er mærkeligt, at Ugeskrift for lægers redaktion anså et antal biomedicinske forskere, som værende de fremmeste ME-kendere i 2019, men ikke mere var det i 2022, hvor de i stedet var afløst af nogle helt andre, denne gang hovedsageligt psykiatriske forskere. På blot tre år! Også det er påfaldende og måske den væsentligste grund til, at Sundhedsstyrelsen ikke vil ændre sine anbefalinger. Den er simpelthen ikke opdateret på den nyeste viden, da den sandsynligvis kun har søgt rådgivning fra den ene lejr i den standende uenighed, men glemt eller overset den anden lejr, som skrev statusartiklen i 2019. Det gælder desværre også for en række lægevidenskabelige selskaber, som frivilligt har forvist ME-patienterne til centrene for funktionelle lidelser, modsat tendensen i udlandet.

Det er på dette punkt, at den danske model med opfattelsen af ME/CFS som en funktionel lidelse, der skal behandles med GET og GBT, at den væsentligste konflikt med ME-patienterne og ME-foreningen består. Disse føler sig dårligt forstået, dårligt udredt og dårligt behandlet i det danske sundhedsvæsen, og de sværeste ME-patienter har i vidt omfang renonceret på kontakt og hjælp fra sundhedsvæsenet. De er simpelthen bange for at møde op, da de ikke ved, hvad de kan blive udsat for. Der er adskillige ME-patienter, som ikke tør møde op uden pårørende. I forbindelse med arbejdsprøvning bliver de presset til at gennemgå belastende optræningsforsøg og langvarig kognitiv adfærdsterapi. Det må desuden betragtes som en fuldstændig uholdbar situation, at hundredvis af stærkt syge, hjemmebundne eller sengeliggende patienter udelukkende tilses og plejes af pårørende. Det er kun i et mindre omfang også tilfældet i landene omkring os.

En nylig norsk-amerikansk undersøgelse af 660 norske kronisk-træthed-patienters erfaringer med sundhedsvæsenet afdækker disse problemer (Kielland et al., 2023). Blandt de 660 patienter, som havde været i kontakt med sundhedsvæsenet med kronisk træthed opfyldte 584 de gamle, brede

Fukuda-kriterier, mens 474 også opfyldte de snævre Canadiske kriterier (CCC), dvs. havde ME ud fra den nye internationale definition. Disse sidste blev sammenlignet med de 110, som kun opfyldte Fukuda-kriterier, men ikke CCC-kriterierne. Alle udfyldte to internationalt validerede helbredsspørgeskemaer (DePaul Symptoms Questionnaire og SF-36) og sværhedsgraden af PEM blev evalueret med et valideret målingsinstrument (PEM-scoreskemaet). Det viste sig, at dem som opfyldte CCC-kriterierne havde dårligere erfaringer med så godt som alle sundhedskontakter og behandlinger, som de havde været udsat for end dem, som kun opfyldte Fukuda-kriterierne.

Det gjaldt især for deres kontakter til kognitive terapeuter og psykiatere, som de ikke følte sig forstået af, og hvis behandlinger de i høj grad fandt nyttesløse eller endda forværende. Flere følte sig bedre forstået af praktiserende læger, psykologer og fysioterapeuter, dog højst 50% af dem, og de fandt især fysioterapi nyttesløst og ofte forværende. Det gjaldt især for behandlinger med gradueret genoptræning (GET), kognitiv adfærdsterapi (CBT), rehabiliteringsprogrammer og arbejdsprøvninger, som højst 20% fandt nyttigt. Tillige fandtes de mest negative erfaringer hos de ME-patienter, som havde de højeste PEM-scores. Den største tilfredshed fandtes hos den store gruppe, som fik symptomlindrende behandling (i alt 360 patienter), dem, som var behandlet med Naltrexone i lav dosis (LDN, i alt 278 patienter) og især den lille gruppe på 45 patienter, som var blevet behandlet med immunglobuliner, da over tredjedel af disse havde fået det bedre, mens mange havde fået det værre af de andre terapier, især efter GET, CBT og LP (Ligthening process).

Som forfatterne selv understreger, skal det også her fremhæves, at der ikke var tale om en repræsentativ stikprøve, da en sådan ikke lader sig gøre, da alt for mange ME-patienter fortsat forbliver ikke-diagnosticeret eller som lettere tilfælde vil være under udredning. Tillige deltog de sværeste ME-patienter ikke, dvs. de hjemmebundne og sengeliggende, hvilket skulle udgøre omkring 25% af ME-patienterne. (Jeg har ikke fundet dokumentation for denne andel, andre mener det nærmere er 10%, men det må jo også afhænge af, nævnerens størrelse, dvs. hvor mange med mild ME, der faktisk er diagnosticerede og indfanget i studierne). Den sørgelige konklusion af dette store studie er, at langt de fleste ME-patienter i de knap 5 år, som det i Norge gennemsnitligt tager inden man endelig får stillet diagnosen ME, har været igennem et stort forbrug af nyttesløse sundhedstilbud og en række dårlige oplevelser.

Fra en anden tidligere omtalt norsk undersøgelse (Sommerfelt et al. 2023) af ME-patienter med svær og meget svær ME ved vi, at ca. 70% af disse patienter ikke fandt, at de havde modtaget tilstrækkelig behandling og pleje i sundhedsvæsnet ("did not receive adequate healthcare"). Dog angav ca. halvdelen af dem med meget svær ME, at de modtog tilstrækkelig "healthcare" fra deres praktiserende læger (over 60% af denne halvdel havde god erfaring hermed); over en tredjedel, at de modtog regelmæssige besøg af en ergoterapeut (over 70% havde god erfaring hermed), og en femtedel af dem fik regelmæssige besøg af en fysioterapeut (over 60% havde god erfaring hermed). Trods den utilstrækkelige udredning og behandling af patienter med svær og meget svær ME, er der således en mindre andel patienter som modtog hjælp fra sundhedsvæsnet og også nogle, som er tilfredse med denne hjælp, især hjælpen fra ergoterapeuter og praktiserende læger.

Denne undersøgelse har tidligere ført til en større norsk rapport om "De alvorligste ME-syke. Sykdomsbyrde og hjælpetilbud" (Schei m.fl., 2019) som viste, at selv i Norge, der er i front på dette

område, var hjælpetilbuddet bestemt ikke godt nok (<https://www.me-foreningen.no/wp-content/uploads/2019/06/De-almvorligste-ME-syke-rapport-og-vedlegg.pdf>). Det påvises blandt andet, at de pårørende bruger i gennemsnit 40 timer om ugen på at pleje ME-patienten. En bestemt type hjælpetilbud (brugerstyret personlig assistent, BPA) fremhæves som det bedste. I denne omfattende rapport peges også på det store behov for ambulante tværfaglige teams med godt kendskab til ME. Endelig understreges behovet for efteruddannelse af sundhedspersonalet i kendskabet til ME, især vedr. forståelsen af PEM.

I en artikel af forskere fra Palo Alto Medical Foundation i Californien om hjælpetilbud til de sværest syge ME-patienter (Montoya et al., 2021) understreges, at vi ved meget lidt om disse hjemmebundne og sengebundne patienters hjælpebehov og hjælpetilbud, da de sjældent er blevet ordentligt undersøgt. Igennem de sidste 30 år er der kun publiceret 21 artikler (op til 2021) om behandlingen og plejen af disse sværest syge ME-patienter. Vi ved heller ikke så meget om deres patofysiologi, da de sjældent indgår i biomedicinsk forskning. Der foreslås en række meget detaljerede anbefalinger til, hvordan disse patienter kan hjælpes med deres daglige gøremål lige fra tandbørstning over spisning til toiletbesøg.

På den internationale ME-forenings årlige møde i 2022 (Miriam E. Tucker, Medscape Medical News, 8. august 2022) fremlagde ME-patientadvokaten Helen Baxter en case-serie på fem ekstremt syge ME-patienter, som fandtes svært underernærede og dehydrerede, fordi sundhedspersonalet omkring dem alt for sent opdagede, at de ikke selv kunne spise. De var alle først blevet diagnosticeret af psykiatere som havende anorexia nervosa, selvom der ikke var tegn på nogen psykisk lidelse. De skulle i tide have været behandlet med sondemad, uanset diagnose. Men den forkerte diagnose forhalede en erkendelse af den reelle sygdoms natur og dermed en adækvat symptomlindrende behandling og pleje. På samme møde fortalte ME-specialisten Nigel Speight fra Durham i England, at han hos ekstremt syge ME-patienter altid anvendte sondemadstilførsel i god tid, så patienterne ikke blev endnu værre af de kræfter, som de skulle bruge på at drikke og spise.

Desværre kender vi ikke nogen større videnskabelig undersøgelse af danske patienters erfaringer med deres kontakt til sundhedsvæsenet. Men vi ved fra 85 ME-patienters protestskrivelse til Sundhedsstyrelsen fra 17. maj 2018 (med 160 siders bilag, som opsummerer deres erfaringer – se ME-foreningens hjemmeside), at der i udpræget grad har fundet stigmatisering, fejldiagnosticering og fejlbehandling sted med årelange udredninger og behandlingsforløb før ME-diagnosen endelig stilledes, og da ofte på den private Mehlsen-klinik på Diakonissestiftelsen i Frederiksberg. Vi ved også fra ME-foreningens patient-survey fra 2019, at den danske model med CBT- og GET-behandling af funktionelle lidelser i talrige tilfælde har forværret ME-patienters lidelser. Adskillige ME-patienter oplevede de psykologiske samtaletilbud og træningstilbuddene på både Smerteklinikkerne og Centrene for funktionelle lidelser som alt for omfattende, ofte med fremmøder og gruppemøder af mange timers varighed, som ME-patienter uanset indhold og forsøg på individuel tilpasning simpelthen ikke kunne klare, hverken fysisk eller psykisk. Endelig ved vi fra La Cour m.fl.'s rapport om de allersværeste sengeliggende ME-patienter, at de har det rigtig dårligt og ikke mere får hjælp fra sundhedsvæsenet.



Vi må formode, at de fleste i første omgang forsøges udredt og behandlet hos praktiserende læger og efterfølgende på forskellige hospitalsafdelinger, herunder på de regionale smerteklinikker og de regionale centre for funktionelle lidelser og nu også på de nye senfølgeklinikker for LC (som dog er ved at blive lukket ned igen). Desuden ved vi, at over 1.000 danske ME-patienter fra hele landet er blevet udredt på Mehlsen-klinikken i Frederiksberg, som for mange patienter har været det eneste sted, de har følt, at deres lidelse blev anerkendt for det den reelt var, og endelig blev udredt for det, de faktisk fejlede. Mange af disse har da også efterfølgende tilkendegivet overfor ME-foreningen, at de har fået det bedre efter den behandling, som de der blev tilbudt. I Norge og Sverige findes der offentlige ME-klinikker på flere universitetshospitaler og tillige en række private ME-klinikker, som fx Amalie-klinikken og Bragée-klinikken i Sverige og nu også en nyetableret ME-klinik i Skåne med offentlige tilskud. I Finland, som først indførte de nye diagnostiske kriterier for tre år siden, er en mere målrettet ME-indsats også under udvikling med etablering af ME-kompetencecenter og klinik.

Den amerikanske sundhedsovervågningsinstitution CDC anbefaler i sin behandlingsvejledning ("Treatment of ME/CFS", <https://www.cdc.gov/me-cfs/treatment/index.html>) aktivitetstilpasning, som de gør rede for, ligesom det også bliver gjort i NICE-guidelines. Desuden anbefaler CDC flere medikamentelle og symptomlindrende behandlinger som smertestillende medicin, sovemedicin, herunder antidepressive midler, medicin mod svimmelhed og mod koncentrationsbesvær, og endelig psykologisk understøttende symptomlindring, hvis det ønskes. Der findes mange andre forslag til symptomlindrende behandlinger, som dem, der opsummeres i de tidligere nævnte oversigtsartikler (Scheibenbogen et al., 2019, som er oversat til dansk af ME-foreningen), det europæiske netværk EUROMENE's oversigtsartikel (Nacul et al. 2021) og det amerikanske ditto (Bateman et al., 2021). I en artikel "Trots okunskap finns kunskap om ME/CFS" af Mats Lindström fra den svenske ME-forening opsummeres også disse plus en række alternative behandlingsmuligheder (<https://newsaboutdisease.com/2023/03/28/trots-okunskap-finns-kunskap-om-me-cfs/>). Mange ME-patienter forsøger sig med en række naturmedicinske præparater, ikke mindst forskellige antioxidanter og mulige "brændstoffer", ligesom de forsøger sig med forskellige kostændringer, som bl.a. kan påvirke microbiomet gunstigt. Endelig har Carmen Scheibenbogen m.fl. i det tyske lægetidsskrift (26. juni 2023) for nylig fremkommet med en række anbefalinger på symptomlindrende behandlinger og ikke mindst forslag til tværfaglig pleje afhængig patientens symptomer ([https://www.aerzteblatt.de/archiv/231286/Myalgische-Enzephalomyelitis-Chronisches-Fatigue-Syndrom-Interdisziplinaer-versorgen?fbclid=IwAR0X4W9YFFZ1pVqVfvrDCx0F7-UB6sQy-jC-7HaIjsdiM-3-BEY6M6goi\\_s](https://www.aerzteblatt.de/archiv/231286/Myalgische-Enzephalomyelitis-Chronisches-Fatigue-Syndrom-Interdisziplinaer-versorgen?fbclid=IwAR0X4W9YFFZ1pVqVfvrDCx0F7-UB6sQy-jC-7HaIjsdiM-3-BEY6M6goi_s)).

Den sengeliggende ME-patient, tidligere overlæge i hæmatologi, Bendt Nielsen, som har afprøvet mange behandlingsmuligheder, har også opsummeret sine erfaringer på sin hjemmeside. Ifølge ham er der gennemført over 150 klinisk-kontrollerede forsøg, hvoraf over halvdelen har med mitokondriefunktionen at gøre, som fx at sikre nok brændstof med forskellige "mitokondrielle cocktails" (glukose, NADH, Q10, carnitin, højdosis B-vitaminer, mv.), bekæmpe herpesvira (med interferon alfa og valacyclovir, m.fl.), immun-dæmpende eller immun-modulerende behandlinger (lavdosis immunglobulin, anti-T-celle globuliner, B-celle depletion med Rituximab, plasmaferese med fjernelse af skadelige autoantistoffer, m.fl.), anti-inflammatoriske midler (med prednisolon, m.fl.), diabetesmidlet Metformin, som øger optagelsen af glukose i muskelcellerne, og mange flere

medikamenter og naturprodukter, herunder kostændringer, som kan ændre microbiomet i positiv retning. Men der er kun få behandlingsmuligheder, som har været afprøvet i klinisk-kontrollerede forsøg mere end en gang. Dog har enkelte været afprøvet flere gange, som fx behandling med en kombination af Q10- og NADH-tilskud, som har vist god effekt på ATP-produktionen (Castro-Marrero et al. 2015). Behandlingsforsøget med immunterapi-midlet Rituximab - som er et antistof, der ofte anvendes ved kræftbehandling enten sammen med kemoterapi eller alene, men også ved ikke-maligne sygdomme, som fx leddegigt og andre bindevævssygdomme - virkede i starten lovende til behandling af ME, men virkningen holdt ikke i et stort klinisk-kontrolleret forsøg og bivirkningerne kan være alvorlige (Eaton et al., 2018, Fluge et al., 2019).

Måske vil dem med svær og meget svær ME i en ikke så fjern fremtid få mulighed for at kunne blive behandlet farmakologisk, da der på forskellige universitetshospitaler for tiden afprøves en række nye og mere lovende medikamenter. Fx er ovennævnte forskergruppe på Charité-hospitalet i Berlin på baggrund af deres hypotese ved at afprøve medicin, som kan forbedre blodgennemstrømningen i muskulaturen, ikke kun for ME-patienter, men også for patienter med LC. På samme hospital har forsøg på at fjerne autoantistoffer med avancerede teknikker vist at kunne lette ME-patienters sygdomsbyrde (Tölle et al., 2020). På Haukeland universitetshospitalet i Bergen afprøves immundæmpende medicin og tillige forskellige former for kræftmedicin. Desuden har det vist sig, at behandling med et stof, som er kendt for at kunne aktivere PDH (pyruvat dehydrogenase), kan dæmpe ME-patienters symptomer. En anden tysk forskningsgruppe fra universitetet i Würzburg ser på muligheder for at udvikle medikamenter baseret på miRNA-teknologi, som kan forebygge reaktivering af herpesvira (Hennig et al., 2022). Mon ikke der snart vil blive afprøvet medikamenter, som kan hæmme det ved ME forhøjede protein WASF3 og dermed kunne gendanne mitokondrierne respiratoriske kæde og dermed øge ATP-dannelsen.

Det ser tillige ud til, at der snart vil være skabt en vaccine mod EBV-infektioner, hvilket vil kunne forebygge en betydelig andel af ME-tilfældene (måske 20-40%) og sandsynligvis en endnu større andel af Multipel Sklerose (MS)-tilfældene, da amerikanske forskere for nylig i en artikel i Science (Bjørnevik et al., 2022) på grundlag af et meget stort materiale med over 10 millioner amerikanske soldater, fulgt over en 20 årsperiode, viste, at tidligere infektion med EBV øgede risikoen for Multipel Sklerose med en faktor 32, hvilket sammen med en række supplerende analyser og fund indikerede en årsagssammenhæng. (Måske kunne det tilsvarende meget store datamateriale anvendes til også at se på denne sammenhæng mellem EBV og ME.)

En lang række andre steder afprøves medicin, som især har relation til autoimmunitet, mitokondrie dysfunktion og energiproblemerne (se Toogood et al.s artikel "ME: Where will the drugs come from?", 2021). Muligvis vil de nye opdagelser af de biologiske mekanismer snart kunne føre til effektive medikamenter, men om det vil føre til mirakelkure, som i sin tid med fx Insulin mod sukkersyge eller Levodopa mod Parkinsons sygdom, er nok endnu blot et fromt ønske, selvom heller ikke disse behandlinger er egentligt kurative. Der har jo også været skuffelser undervejs, som fx med ovenfor omtalte behandlingsforsøg med Rituximab.

## **8. Det politisk-administrative forløb**

Selvom ME allerede i 1969 blev klassificeret som en neurologisk lidelse af WHO, blev ME først officielt anerkendt i Danmark med diagnosekoden G93.3 i 1992. I Statens Seruminstittuts EPI-NYT, som orienterede lægerne om infektiøse epidemier, skrev overlæge Allan Wiik fra Seruminstittutets immunafdeling en artikel om ”Kronisk Træthedssyndrom” i uge 3’s nummer af bladet (1992), hvori han lægger vægt på det post-virale i sygdomsforløbet, især efter mononukleose, men også efter andre vira. Der anlægges ikke heri nogen som helst antydning af en psykosomatisk forklaring.

Men i løbet af 1990’erne udvikledes en psykosomatisk teori om dette syndrom, som i udlandet var anført af den såkaldte Wesseley-skole (opkaldt efter den tidligere omtalte britiske psykiatriprofessor Simon Wesseley fra Kings College i London), og herhjemme forfægtet af den danske psykiatriprofessor Per Fink og hans medarbejdere på Forskningsenheden for Funktionelle Lidelser, Psykosomatik og Liaisonpsykiatri ved Aarhus Universitet, som udgav deres ”Udredning og behandling af funktionelle lidelser i almen praksis. TERM-modellen” i 2003. Denne skole gjorde alt for at afskaffe betegnelsen ME til fordel for CFS (Kronisk træthedssyndrom) og definerede dette syndrom meget bredt, fx i en artikel i Lancet (Wesseley et al., 1999). Selvom der ikke var nogen empirisk grundlag for denne hypotese, fik den rimeligt hurtigt overhånd i en række lande, især i England, men som vi skal se, nogle år senere også herhjemme (se om Wesseley-skolens kampagne i 1990’erne i rapporten ”What is ME? What is CFS?” af Marshall et al., 2001).

Allerede i 2001 skrev den infektionsmedicinske professor, Viggo Faber, følgende advarsel i sin lægepjese ”ME/CFS”: ”For at stille diagnosen ME/CFS kræves bl.a. at patienten ikke må have en psykiatrisk lidelse. For at opfylde dette krav har mange søgt hjælp hos psykiatriske speciallæger. Til trods herfor har en lille gruppe psykiatere i de senere år kørt en kampagne inden for mange grupper af sundhedsvæsenet, i aviser, blade, radio og tv. Kampagnen går ud på, at de såkaldte nye sygdomme ikke har noget organisk grundlag og som sådan hører ind under psykiatrien. Der anføres intet videnskabeligt bevis for disse generaliserede tanker, og virker som et felttog for at vinde kunder. Ulykkeligvis har proklamationen haft en vis effekt.....Patienterne har været forsvarsløse, så man næsten tænker på brud på menneskerettighederne. Heldigvis har landets sundhedsminister for nylig udtalt, at ME/CFS ikke har nogen psykisk årsag.”

Sygehjælper Vivian Hvenegaard fulgte op med et debatindlæg i Ugeskrift for Læger i 2005: ”Kronisk træthedssyndrom, en anerkendt neurologisk diagnose”, hvor hun gik i rette med inddragelsen af ME/CFS i de såkaldte ”nye sygdomme”, som var titlen på en bog af Andersen m.fl., der udkom i 2000. Hun kritiserer ”nogle psykiateres og lægers fordomme samt deres uvilje til at ajourføre sig med international forskning”, og vender sig mod disse ”psykiateres behandlingsmetoder” med ”motion, psykoterapi og antidepressiva” selvom ”international ME/CFS-forskning viser, at disse ikke virker eller endog skader patienten”. I et senere debatindlæg i samme tidsskrift (2008) vender hun sig mod den meget anvendte TERM-model, hvis anvendelse på ME-patienter ”afslører en åbenbar mangel på faglig viden om ME/CFS” (TERM-modellen var et af psykiatere formidlet uddannelsesprogram for praktiserende læger med henblik på at få patienterne til at omfortolke deres symptomer),

I overensstemmelse med disse faglige WHO-baserede synspunkter af professor Faber og sygehjælper Hvenegård udarbejdede Sundhedsstyrelsen i 2007 en rapport for specialet

Infektionsmedicin, hvori ”Kronisk træthedssyndrom” omtaltes på halvanden sider som ME/CFS med WHO diagnosekoden G93.3. Heri nævntes, at 500 patienter med diagnosen ME/CFS havde fået førtidspension, siden sygdommen blev anerkendt i 1992, at prævalensen var omkring 1%, og at der i gennemsnit tilkom ca. 50 patienter om året. Det nævntes, at patienterne oftest blev udredt hos infektionsmedicinere, reumatologer, neurologer, endokrinologer og psykiatere, men at patienterne ofte savnede forståelse fra det etablerede behandlersystem og oplevede megen frustration i mødet med de mange specialer. Det nævntes, at sygdommen kunne skyldes en række virale infektioner, herunder mononukleose, og desuden andre infektioner, som Borreliose og infektion med *Helicobacter pylori* (mavesårsbakterien), og den forskningsmæssige indsats for at påvise mikrobiologiske og biokemiske årsager fremhævedes. Endelig omtaltes de eksperimentelle behandlingsforsøg. Der anbefales til sidst en central udrednings- og behandlingsindsats. Endnu ikke på det tidspunkt lænede Sundhedsstyrelsen sig op ad en psykosomatisk opfattelse.

I 2008 nedsatte Sundhedsstyrelsen derfor en arbejdsgruppe til vurdering af, hvor og hvordan ME skulle udredes og behandles i Danmark. Denne anbefalede tværfaglighed i udredning, behandling og rehabilitering af ME-patienterne, hvori følgende specialer skulle indgå: almen medicin, psykiatri, neurologi, intern medicin, reumatologi, infektionsmedicin, pædiatri, anæstesiologi/smertespecialist og socialmedicin. Denne tværfaglighed af specialer skulle på tværs af regionerne samarbejde i en central, tværfaglig enhed. På grundlag af arbejdsgruppens forslag fandt Sundhedsstyrelsen, at der med fordel kunne etableres et eller to tværfaglige videnscentre. I efterforløbet viste det sig, uvist af hvilken grund, at kun psykiatrien bød ind med forslag til oprettelse af et sådant videnscenter.

Det var nok baggrunden for, at ME-foreningen bad om foretræde for Folketingets Sundhedsudvalg, som fandt sted den 12. maj 2010. Foreningen fandt, at deres medlemmer ikke følte sig dækket ind af forslaget til de nye videnscentre. På mødet i Folketingets Sundhedsudvalg var der enighed om at bede daværende sundhedsminister, Bertel Haarder om at kommentere ME-foreningens henvendelse. Ministeren bad Sundhedsstyrelsen om et bidrag til svar, og sendte den 14. juni dette til Sundhedsudvalget som sit svar. I dette svar gøres der først opmærksom på, at årsagen til Kronisk Træthedssyndrom (CFS) (ME nævnes ikke) er ukendt, men lægger alligevel til grund, at WHO's sygdomsklassifikation ICD-10 registrerer tilstanden som G93.3 i afsnittet vedrørende sygdomme i nervesystemet. Den lægger endvidere vægt på NICE's guidelines og CDC-anbefalinger til grund for overvejelserne vedr. behandlingseffekt (der er tale om de gamle NICE-guidelines fra 2007 og de endnu ældre CDC-anbefalinger fra 1994), som på det tidspunkt mente, at der kun var evidens for graderet genoptræning (GET) og kognitiv adfærdsterapi (CBT). De byggede dengang denne anbefaling på det stærkt kritiserede store PACE-studie, som lige var udkommet.

Sundhedsstyrelsen anbefalede, ”at viden om patienter med komplekse uafklarede tilstande, herunder CFS, så vidt muligt samles 1-2 steder i Danmark” med den tværfaglighed og de specialer, som den tidligere arbejdsgruppe havde anbefalet. Alligevel anbefalede som model den nyligt etablerede Forskningsklinik for Funktionelle Lidelser og Psykosomatik (FFL) ved Århus Universitetshospital. Som en anden mulighed nævntes en tilknytning til Liaisonpsykiatrisk afdeling, som senere blev etableret i hovedstaden. Det fremhævedes, at der ikke var tale om at ”vurdere hvorvidt årsagen til CFS er somatisk eller psykisk”, men alene at sikre den nødvendige

tværfaglighed (som åbenbart bedst sikredes af psykiatere). Der udarbejdedes et ”Forslag til oprettelse af et videnscenter for kronisk træthedssyndrom/CFS/ME i Region Midtjylland og Region Hovedstaden” (den 29. oktober 2010, bemærk betegnelsen CFS/ME i titlen, mens kun betegnelsen CFS anvendes i hele teksten). Forslaget blev udarbejdet af psykiateren, professor Per Fink, som var leder af FFL, og af klinikchef Alice Rasmussen, Psykiatrisk Center København, altså to videnscentre ledet af psykiatere.

I dette forslag forties den specifikke sygdom ME, som nu henlægges under betegnelsen CFS som funktionel lidelse sammen med fibromyalgi, irriteret tyktarmssyndrom m.fl., da forfatterne mente, der var ”et stort sammenfald af de funktionelle syndromer, således at patienternes klager hyppigt kan passe ind i flere forskellige diagnoser samtidigt”. Det nævntes, at der i det kommende arbejde med diagnosesystemet var ”forslag fremme om at ændre den nuværende inddeling således at lidelserne samles under en fælles betegnelse – Bodily Distress Syndrom (BDS)”. Forslaget anbefalede tillige anvendelsen af de to ovennævnte behandlinger (CBT og GET), som man mente, der var ”solid dokumentation for .... er effektive behandlinger”. Herefter beskrives nøjere de to centre i Midtjylland og Hovedstaden. Betydningen af forskning omtales, men der refereres kun til den type forskning, som i forvejen blev udført på FFL og Liaisonpsykiatrisk afdeling, men overhovedet ingen henvisning til biomedicinsk forskning, selvom om biomarkører lige omtales. Selvom centrene ”administrativt (var) underlagt somatikken” (da ”nogle patienter med tilstande som f.eks. CFS kan have vanskeligt ved at blive behandlet på en psykiatrisk afdeling”) og der skulle udvikles samarbejdsaftaler med somatiske afdelinger, fremgår det tydeligt af forslaget, at de to centre i henholdsvis Midtjylland og Hovedstaden hovedsageligt skulle ledes og drives af psykiatere.

Det er derfor ikke så underligt, at ME-foreningen igen forsøgte at påvirke udviklingen ved at fremsende en skrivelse den 7. november 2010 til daværende formand for regionerne, Bent Hansen, om at sikre at etableringen af videncentrene blev tværfagligt. Det skete på et tidspunkt, hvor ME-foreningen var optaget af en patienthistorie med en ME-patient (Karina Hansen), som fra FFL var sendt til tvangsbehandling på et psykiatrisk hospital og havde skabt en del presseomtale og en del patientprotester, også internationalt (se de mange links herom på Google, herunder også om hendes egen læge Stig Gerdes’ kamp for hende). Den 3. marts 2011 havde ME-foreningen møde med hovedstadens regionsformand Vibeke Storm Rasmussen i samme anledning, hvor de gør indsigelser mod ovennævnte forslag og beder om, at der tages hensyn til det amerikanske sundhedsinstitut IOM’s nylige omfattende rapport og forslag til nye retningslinjer for diagnosticering og behandling.

Den 4. marts 2011 afholdtes møde i Sundhedsstyrelsens Rådgivende udvalg for specialeplanlægning, hvor det af referatet fra dette møde (fra 19. april) fremgår, at hele forløbet siden nedsættelsen af arbejdsgruppen i 2008 har været diskuteret. Det står i referatet følgende: ”På mødet i Det rådgivende Udvalg for Specialeplanlægningen og Den Regionale Baggrundsgruppe blev det aftalt, at Region Hovedstaden og Region Midtjylland i fællesskab udarbejder et notat om en mulig organisering af en videnscenterfunktion for ME/CFS” (denne gang nævntes ME). Regionernes formand, Bent Hansen svarede ME-foreningen den 17. marts 2011, og meddelte, at han havde sendt ME-foreningens skrivelse videre til ”de personer, som arbejder med en yderligere kvalificering af oplægget”, og tilkendegav samtidig, at han havde tillid til ”at fagfolkene udarbejder et oplæg, der er opdateret med den relevante og nyeste viden på området”.

ME-foreningen fik efter anmodning foretræde for Folketingets Sundheds- og Forebyggelsesudvalg den 15. november 2011. ME-foreningen bad om, at ME/CFS-området indplaceredes speciemæssigt på en somatisk afdeling med immunologisk viden, at der anvendtes de internationale konsensuskriterier (det må dreje sig om ICC-kriterierne, da opdateringen af de canadiske CCC-kriterier fandt sted i 2011), at der blev foretaget en vurdering af Rituximab-behandlingen (på det tidspunkt foregik der i Norge dette lovende klinisk kontrolleret forsøg), og at der udarbejdedes en rapport over den biomedicinske forskning.

I de følgende år etableredes de regionale centre for funktionelle lidelser (FL-centre) med et i hver region, på Frederiksberg hospital under navnet Center for komplekse sygdomme. Men samtidig blev et stigende antal ME-patienter frustreret over udviklingen - over den manglende udredning for specifikt ME og over de fejlbehandlinger, som de mente de blev udsat for, og som ofte forværrede deres sygdom. Det viste sig, at de på de nævnte nye centre ikke blev udredt specifikt for ME, men kun for kronisk træthedssyndrom som funktionel lidelse eller med den nye danske betegnelse "Bodily Distress Syndrome", som ikke anvendes i udlandet og ikke anerkendes af WHO (Fink et al., 2007, Fink and Schröder, 2010, se også kritikken af denne i en artikel af David O'Leary, 2018), som ME-patienter fortsat får påhæftet på FL-centrene. ME-foreningen sidder inde med en hel del korrespondance med centre, som meddelte dem, at man ikke anvendte ME-diagnosen (WHO's kode G93.3) og ikke udredte specifikt for denne. Nogle af dem fik faktisk psykiatriske diagnoser som "neurasteni" og andre psykiske eller psykosomatiske diagnoser. Ved en høring om funktionelle lidelser i marts 2014 oplevede ME-foreningens medlemmer og andre ME-patienter, at ME-betegnelsen helst ikke måtte omtales (se ME-nyt 2, 2016).

Den 11. august 2016 forsøgte ME-foreningen endnu engang at påvirke sundhedsministeren, dengang Sofie Løhde, ved at sende hende en række spørgsmål om fejlplaceringen af ME-patienterne i Danmark, dog uden at modtage noget svar. Men da er løbet også kørt. Sundhedsstyrelsen indkaldte alle relevante patientforeninger til et dialogmøde om funktionelle lidelser til den 1. september 2016. ME-foreningen takkede i et brev til Sundhedsstyrelsen den 30. juli for invitationen, men understregede, at den ikke forstod præmissen for dialogmødet, da ME internationalt af WHO og for nylig af IOM i USA, hvis rapport fra 2015 de henviste til, opfattedes som en ren somatisk, neurologisk lidelse og ikke blev tilskrevet nogen psykiatriske årsager. I august tilsendte de Sundhedsstyrelsen en statusrapport på 113 sider, som gennemgik hele den nyeste udvikling internationalt, både forskningsmæssigt, praktisk-klinisk og de nye nationale beslutninger fra forskellige lande, tillige med udtalelser fra kendte internationale ME-forskere. Kvaliteten og omfanget af denne rapport skrevet af biokemiker Vibeke Vind, ME-foreningens daværende formand, Rebecca Hansen og næstformand, Catrine Engsig, alle tre ME-patienter, har imponeret mig. Men den blev nærmest overset og aldrig siden omtalt eller kommenteret af Sundhedsstyrelsen.

I begyndelsen af 2017 skrev journalister ved Ugeavisen Esbjerg ledet af deres chefredaktør Erik Haldan flere artikler om den permanent sengeliggende, ekstremt svært ME-syge patient, Marie Louise Ilsøe Gustavussen, som blev passet og plejet af sine forældre i deres hjem på Fanø (se den første og sidste artikel: <https://ugeavisen.dk/esbjerg/datter-soester-og-danser-blev-vaek-i-moerket>; <https://ugeavisenesbjerg.e-pages.pub/titles/ugeavisenesbjerg/7987/publications/553/pages/28>).

Denne patienthistorie er blevet den mest læste og mest kendte historie om en sengeliggende ME-patient i Danmark, som i udpræget grad også er blevet kommenteret på de sociale medier. Ugeavisen fulgte op med andre lignende patienthistorier og adskillige interviews med bl.a. den lokale borgmester, som undskyldte kommunens tidligere dårlige behandling, lokale folketingspolitikere, som også besøgte Marie-Louise og hendes forældre, formanden for danske regioner, som gjorde ligeså, sundhedsministeren og ME-specialister som psykologiprofessoren Peter La Cour, overlæge Jesper Mehlsen, overlæge Kim Varming, tillige med Marie Louises daværende praktiserende læge Lars Hansen (som senere fik foretræde for Folketingets Sundhedsudvalg i forbindelse med Folketingsvedtagelsesakt V82). Hun fik også besøg af den norske ME-ekspert, pædiatri-professoren Ola D. Saugstad, som tillige holdt foredrag på Fanø Rådhus. Hans og Jesper Mehlsen samtaler med kommunen, overbeviste denne om at ændre sin tidligere kurs. Marie Louises historie blev herefter også omtalt i den landsdækkende presse, hvilket førte til et stort "Søndagsmøde om ME" i Købbyen på Vesterbro den 17. november 2017, hvor redaktør Erik Haldan fortalte om Ugeavisens initiativer. Ugeavisen var en af initiativtageren til indsamlingen af de 85 patienthistorier, som senere blev afleveret til Sundhedsstyrelsen af ME-foreningen. Redaktør Erik Haldan fulgte senere (den 16. april 2018) op med et langt resumé af Marie Louises patienthistorie med titlen "Hvad kan I hjælp Marie Louise Ilsøe Gustavussen med?" (<https://drive.google.com/file/d/1RISHEYHbWU6JwISamKl5bIyKFz-nReDL/view?usp=sharing>), som blev sendt til regionsformand Stephanie Lohse, embedslæge Thomas Lund Sørensen i Styrelsen for patientsikkerhed, leder af praksisenheden i Region Syddanmark, Frank Ingemann Jensen og koncerndirektør i Region Syddanmark, Kurt Espersen.

ME-foreningen forsøgte igen at påvirke Sundhedsstyrelsen til at ændre opfattelse i forbindelse med høringen omkring styrelsens håndbog: "Fysisk aktivitet – håndbog om forebyggelse og behandling. Del 3: Fysisk træning som behandling." I ME-foreningens høringssvar fra oktober 2017 gennemgik de den omfattende kritik af PACE-studiet og Cochrane-analysen og al den nyeste forskningslitteratur, som viste, at genoptræning af ME-patienter med GET kun forværrer deres sygdom, og de understregede, hvordan man internationalt, bl.a. fra IOM og CDC, advarede mod disse træningsformer. Heller ikke dette høringssvar bidrog til at afbøde eller opløse Sundhedsstyrelsens anbefalinger, som lagde sig op ad retningslinjerne for funktionelle lidelser.

Den 15. december 2017 havde ME-foreningen et møde med daværende regionsrådsformand Sophie Hæstorp med henblik på udredning og behandling af ME-patienterne i hovedstadsregionen. I den forbindelse opsummerede ME-foreningen ved konsulent Vibeke Vind deres ønsker i et oplæg. De understregede, at det var "tvingende nødvendigt, at patienterne kan henvises til et sted, der har specialkendskab til udredning og behandling af ME". Det nævntes, at et sådant sted kunne ligge under det nye Center for Komplekse Sygdomme (CKS) på Frederiksberg Hospital, forudsat "at det tydeliggøres, at vi taler om den somatiske sygdom ME G93.3 og ikke om en diffus funktionel lidelse". Det primære for foreningen var at have et sted, hvor patienterne kunne få den korrekte ME-diagnose, der opfyldte de internationale ICC-kriterier, og hvor de også kunne blive korrekt behandlet. Der ønskedes, at sygdommen blev taget alvorligt og ikke førte til tvangsindlæggelser og fejlbehandlinger, hvorfor de foreslog oplysning og efteruddannelse af sundhedspersonalet og kommuner om ME og mere forskning om ME. I en række bilag vedhæftedes præcise, summariske redegørelser for den nuværende tilstand, hvor ME diagnosticeredes og behandledes som funktionel

lidelse, og en fremtidig tilstand, som ME-foreningen ønskede sig. Tillige vedlagdes en række andre bilag med en række patienthistorier, herunder om tvangsindlæggelsen af Karina Hansen, som kun i meget begrænset omfang måtte se sin familie i 3½ år og ikke fik det bedre under behandlingen (hun indgår i den udenlandske film "Unrest"). Endelig vedlagdes en række reaktioner fra udenlandske ME-specialister og forskere, tillige med oplysninger om ME-centre i Norge og Sverige, og forskningsmidler til ME-forskning i forskellige lande, inkl. i DK. Endelig fremlagdes en række links vedr. hele ovennævnte forløb. Alt i alt fremlagde ME-foreningen ved den lejlighed en ganske grundig dokumentation, ligesom tidligere med deres statusrapport fra 2016 og nu også for 2017. Men heller ikke dette møde fik en lykkelig udgang, da resultatet i stedet blev, at Center for Komplekse Sygdomme jævnligt gjorde kommende ME-patienter opmærksom på, at de ikke udredte for ME, men kun for funktionelle lidelser.

Hvor blev de fine tanker fra specialerapporten i Infektionsmedicin fra 2007 af? I løbet af en 10 årsperiode blev ME begravet i kassen med funktionelle lidelser og selve betegnelsen ME var nærmest blevet tabu i en grad, hvor centre for funktionelle lidelser kunne meddele kommende ME-patienter, at de ikke udredte for ME, men kun for funktionelle lidelser, trods Sundhedsstyrelsens anbefalinger til ME-patienter om at søge disse nye centre. Der er blandt ME-patienter beskrevet helt urimelige forløb, hvor de blev kastebolde på grund af denne forvirring. Jeg har ikke haft tid til nærmere at udforske, hvad der faktisk skete i de knap 10 år – men det burde gøres af en dybdeborende journalist. For et eller andet er efter min mening gået grueligt galt i de år, hvor hele den internationale udvikling gik i en stik modsat retning, nemlig væk fra den tidligere dominerende psykosomatiske opfattelse til en grundlæggende biologisk eller patofysiologisk opfattelse og dermed også en helt anden udrednings- og behandlingspraksis.

Det var baggrunden for den stigende frustration hos ME-patienter, hvorfor i alt 85 ME-patienter den 17. maj 2018 henvendte sig til Sundhedsstyrelsen (med eftersendelse til Sundhedsministeriet og Folketingets Sundhedsudvalg) med en skrivelse, som dels redegjorde for "den horrible behandling", som de var blevet udsat for i det danske sundhedsvæsen (beskrevet i et 160-siders skemabilag med patienthistorier indsamlet og udfyldt i marts 2018), dels stillede krav om en ME-kommission og en række andre krav (anerkendelse af ME som en fysisk sygdom, adskillelse af ME fra funktionelle lidelser, opdatering af sundhed.dk af fagspecialister med kendskab til ME, ikke mere anbefaling af de sygdomsforværende behandlingsformer GET og CBT, i stedet anvendelse af nye behandlingsformer, som kan lindre og stoppe forværringen af sygdomsudviklingen, orientering af læger om sygdommens kompleksitet og diagnostiske kriterier, efteruddannelse af læger i ME, og oprettelse af et ME-kompetencecentre). Alt sammen krav, som ME-foreningen stadig forfægter.

Folketinget har på denne baggrund med sin vedtagelsesakt V82 den 14. marts 2019 bedt Sundhedsstyrelsen "anerkende og anbefale brugen af WHO's diagnoseklassifikation ICD10 og ICD11, hvor diagnosen ME (G93.3, ICD10 og 8E49, ICD11) indgår", og at den dermed "adskiller ME/CFS fra samlebetegnelsen funktionelle lidelser". At Sundhedsstyrelsen tillige "opdaterer alle relevante specialevejledninger på tværs af hele ME-sygdomsforløbet...", og at der "indhentes viden fra andre lande om igangsatte behandlinger af ME/CSF". Endelig anbefales, "at der tages initiativ til oprettelse af specialiseret behandling af ME. Det bør ske i et tværfagligt set up med alle relevante specialer og bør organisatorisk forankres i somatikken".



Den 8. januar 2020 bakkede 97 danske og internationale forskere op bag denne beslutning, idet de understregede, at beslutningen om at adskille ME fra funktionelle lidelser bygger på analyser af mere end 9.000 peer-reviewede artikler fortaget af Institute of Medicine (IOM, USA), Center for Disease Control (CDC, USA), National Institute of Health (NIH, UK) og Dutch Health Council (Holland). De fremhæver, at ME er en kompleks, fysisk sygdom og ikke en psykologisk eller psykosomatisk lidelse. For at undgå at patienter bliver yderligere stigmatiseret og fejlbehandlet, bør disse patienter ikke udsættes for ”falske diagnoser” (funktionelle lidelser, somatoforme lidelser, ”bodily distress syndrom”, m.fl.). De advarer imod fortsat brug af GET og CBT, da anvendelse af disse ikke i de sidste 20 år har vist ”robust evidence”, og de gør opmærksom på, at CDC har fjernet disse behandlinger i deres anbefalinger. De anbefaler forøget biomedicinsk forskning, da der er et klart behov for biomarkører for at kunne stille en akkurat diagnose.

På den anden side, har Per Fink med flere end 70 underskrivende danske læger og psykologer i et åbent brev fra 13. januar 2020 til Sundhedsministeren og de øvrige medlemmer af Folketinget kritiseret, at Folketinget vil gøre ME-træthedssyndromet til en neurologisk lidelse og ”ikke må være i familie med de sygdomme, som vi kalder funktionelle lidelser”. De finder diskussionen ”om ME er fysisk eller psykisk for en ufrugtbar diskussion”, da man ikke kender ”den præcise årsag”. Selvom de selv nævner, at ME siden 1969 har været klassificeret som en neurologisk lidelse, så opfatter de denne betegnelse som en begrænsning i mulighederne for at undersøge den fra andre vinkler og afskære nogle behandlingsmuligheder, som måske kunne hjælpe patienterne. De påpeger, at man i international forskning har fundet, at den behandling, som virker bedst, ”er forskellige former for psykologisk behandling, hvor man nedsætter kroppens stressrespons og hvor man undgår den langvarige passive sengeleje, men derimod forsøger at holde kroppens funktioner ved lige og langsomt genoptræner de fysiske funktioner”. De fremhæver, at ”på nuværende tidspunkt tilbydes der ingen behandling til de patienter, som er sengeliggende og ikke er i stand til at transportere sig og deltage i et ambulat behandlingsforløb”.

Dette brevs fremhævelse af ”at undgå den langvarige passive sengeleje” viser igen, en manglende forståelse for, at en række ME-patienter på grund af klare patofysiologiske forstyrrelser i energimetabolismen simpelthen ikke er i stand til andet end passivt at ligge og også har bedst af at ligge i en slags ”gåen i hi”, og kun ganske, ganske gradvist måske kan genoprette nogen af kroppens funktioner i et stærkt individuelt tilpasset forløb. (Når jeg siger måske, så er det fordi forskningen på de meget svært syge, som er yderst beskeden, ikke endnu har kunnet påvise om de biologiske skader er irreversible eller reversible. Vi ved kun, at enkelte patienter, som har været sengeliggende i flere år, alligevel har kunnet rejse sig delvist og leve videre i en kørestol, som fx den amerikanske mand Whitney Dafoe, som desværre lige har fået et tilbagefald og igen er permanent sengeliggende, eller den norske kvinde Kristine Kornelia Paulsen, som via et længere ophold på en speciel institution med ME-ekspertise er kommet ud af sengen). Enhver trinvis øget aktivitet, som går ud over patienternes energigrænse, ville kun forværre deres tilstand yderligere, så de måske ender med at måtte sondemades. For meget svært syge ME-patienter er passivt sengeleje en nødvendighed, ikke et ønske, da selv den mindste aktivitet, som fx at børste tænder, komme på toilettet eller spise kan provokere en forværring. Derfor vidner henkastede udsagn om ”mobilisering af sengeliggende ME-patienter” også om et manglende kendskab til, hvor vanskeligt dette er. Det

skyldes sandsynligvis, at disse patienter jo slet ikke ses i FL-centrene, da de jo ikke kan indlægges på disse centre. På FL-centrene har man i virkeligheden meget lidt kendskab til ME, da man ikke udreder specifikt herfor, endsige aldrig ser de svære og meget svære ME-patienter, og i de senere år heller ikke de lette og moderate, da disse helst undgår FL-centrene. Det fremgår jo også af, at antallet af registrerede ME-patienter jo er yderst lavt. Derfor er der ret beset ingen ME-specialister på FL-centrene (man er ikke specialist i en sygdom uden kendskab til de sværest syge).

En måned senere, den 26. februar 2020, afsendte Dansk Neurologisk Selskab (DNS) en fire side lang ”udtalelse om behandling af ME/kronisk træthed” til Sundheds- og Ældreministeriet. De nævnte en prævalens på 1-2 procent, hvilket viste, at de som Fink m.fl. også inddrog kronisk træthed af andre årsager end ME. Udtalelsen lagde sig i det hele taget meget tæt op ad Fink m.fl.’s åbne brev. Man gentog ordret, at ”om ME er fysisk eller psykisk er en ufrugtbar diskussion”, da man ”endnu ikke kender den præcise årsag”, og understregede flere gange, at ”den grundlæggende sygdomsproces er stadig ikke afklaret”. Den slags udsagn er som hos Fink m.fl. blot udenomssnak, som viser den manglende indsigt i de patofysiologiske mekanismer, som fx den grundlæggende utilstrækkelige ATP-produktion. Det fremhævedes, ”at forskningen har bevæget sig langt siden ME blev klassificeret som en neurologisk lidelse i 1969”. Med ”langt” menes her ind i området for funktionelle lidelser, da ”flere undersøgelser viser, at der er et stort overlap mellem de symptomer, som optræder ved ME/CFS og ved de øvrige sygdomme, som betegnes funktionelle lidelser”, mens der bemærkelsesværdigt kun er ”nogle undersøgelser”, som ”peger på, at der blandt andet er immunologiske, autonome, neuroendocrine, metaboliske og mitokondrielle forandringer”. Det er det eneste, som skrives herom over de fire sider, selvom langt den meste forskning vedrører disse emner – en simpel søgning på ME/CFS på Pubmed viser tydeligt dette. Den danske forskning om funktionelle lidelser, herunder BDS, er ret beskeden, sammenlignet med denne relativt omfattende internationale biomedicinske forskning. DNS lagde vægt på, at der ikke var enighed om de diagnostiske kriterier, men omtalte ligesom hos Fink m.fl. ikke med et eneste ord, at der internationalt er stigende konsensus om at inddrage PEM som obligatorisk hovedsymptom. Der anbefalede, som hos Fink m.fl. endnu engang de behandlingsprincipper med en ”genoptræningsplan (GOP)” m.v., som frarådes internationalt. Alligevel skrev selskabet: ”DNS mener på baggrund af den videnskabelige evidens for effekt af både fysisk og psykologisk behandling af denne patientgruppe, at man frarøver patienterne muligheder for behandlinger, hvis behandlingen forankres i det neurologiske speciale.” Der præciseredes, hvad neurologer i den sammenhæng er gode til og hvordan de kan indgå i tværfaglige teams. Der afsluttedes med: ”Vi bakker op om Sundhedsstyrelsens anbefalinger til udredning og behandling af patienter med funktionelle lidelser”. En sørgelig konklusion fra et selskab, som burde have ansvaret for den neurologiske lidelse ME, ligesom det har ansvaret for Multipel Sklerose, Guillain-Barrés syndrom, andre post-infektiose neuropatier og tillige for de såkaldte mitokondriesygdomme. De neurologiske afdelinger kunne have bidraget med den specifikke udredning af ME og med symptomlindrende behandlinger, som ville have gavnet ME-patienter bedre end behandlinger, som der faktisk ikke er evidens for har effekt overfor ME, om end nok overfor CFS af andre årsager.

Senere på året i 2020 afleverede formændene for 29 patientforeninger med i alt 37.000 patienter en underskriftsindsamling på 11.055 underskrifter på en skrivelse, som vendte sig imod anvendelsen af funktionelle lidelser. De udtrykte en ”bekymring for en udvikling i sundhedssystemet, der i høj grad

truer patientsikkerheden”. De skrev, at ”omkring 300.000 mennesker... risikerer at blive fejlbehandlet, fordi danske psykiatere har valgt at samle en række fysiske sygdomme under det psykiatriske forskningsbegreb ’funktionel lidelse (BDS)’. Indtil videre drejer det sig om ca. 30 fysiske sygdomme ---” (og så opremses nogle af disse). De skrev videre: ”Nogle af disse mennesker får i dagens Danmark en psykiatrisk diagnose, selvom de er 100% psykisk raske. Deres symptomer forklares med antagelser om ’forandringer i hjernen’. Hypotesen savner både videnskabeligt bevis og erstatter uden videre de fysiske WHO-diagnoser, som allerede eksisterer for disse lidelser. Med ’funktionel lidelse’ får du at vide af din læge, at du er syg, fordi du tror du er syg”. Underskriverne stiller derefter nogle krav om at ophøre med at bruge betegnelsen ”funktionel lidelse (og BDS)” og i stedet at anvende de korrekte WHO-koder. Denne skrivelse med tilhørende underskriftsindsamling blev afleveret til Folketingets formand for Sundhedsudvalget, som dengang var Liselotte Blixt.

Den 2. juli 2021 henvendte professor og sundhedspsykolog Peter La Cour og speciallæge Jesper Mehlsen, tidligere overlæge i klinisk fysiologi, nuværende leder af specialklinik for ME, sig til Sundhedsstyrelsen og Folketingets sundhedsudvalg med forslag om at opbygge ”et eller to udgående teams” bestående af en til to ME-erfarne læger, en fysio- eller ergoterapeut med forstand på aktivitetstilpasning og indretning af hjemmet, og en psykolog eller socialrådgiver til at støtte familien og fremme kommunikationen med kommunerne. De argumenterede for, at det var bedre med sådanne udgående teams end intensive behandlingstilbud på hospitaler med specialsenge til de sværest ramte ME-patienter. De modtog aldrig noget svar.

Sundhedsstyrelsen (SST) afsendte den 4. april 2022 et uddybende svar vedr. retningslinjerne fra NICE om ME/CSF til Sundhedsministeren på dennes anmodning. (Deres oprindelige svar blev oversendt den 20. januar 2022, men det svar var Folketingets Sundhedsudvalg tydeligt ikke tilfreds med). I dette syv sider uddybende svar gentages en række udsagn, som tidligere er fremført i brevet af Fink m.fl. og det tidligere forslag fra 2010 vedr. etableringen af de to videnscentre. Generelt set, er SST stærkt kritisk overfor NICE’s retningslinjer og fremførte misvisende påstande om den internationale ME-forskning. Der fremførtes endvidere forkerte påstande om, at der ikke er udviklet diagnostiske kriterier, som kan adskille ME/CFS-patienter fra andre patienter med udtalt træthed (se afsnittene om biomarkører og diagnostiske kriterier). Det skyldes, at SST lige som Fink m.fl. (2021) og White m.fl. (2023) ikke vil anerkende PEM som nødvendigt hovedkriterier og dermed det patofysiologiske grundlag for dette. SST viser således klart, at den har valgt side i den internationale debat herom. SST lagde vægt på deres store fokus på funktionelle lidelser og begrundede, hvorfor SST ikke mente, at de tidligere retningslinjer om funktionelle lidelser, som SST fastholdt, at ME hørte til, skulle revideres. SST mente ikke, at de diagnostiske kriterier skulle ændres, ligesom SST fastholdt deres tidligere anbefalinger. Der er dog i SST’s svar enkelte nuanceringer, og på enkelte punkter accepteres også NICE-guidelines. Alligevel mente SST ikke, at deres vejledning vedr. funktionelle lidelser behøvedes at ændres. Det fremgår da også af Sundhedsstyrelsens nylige ”Håndbog om funktionelle lidelser” (8. marts 2023) til patienter og pårørende, at de ikke har ændret opfattelse, da denne er fuld af anbefalede aktiviteter og gøremål, som slet ikke er tilpasset en patient med moderat til svær ME. Det viser, at SST fuldstændig ser bort fra, at ME med sin ”belastningsintolerans”, som skyldes reduceret energiproduktion på celleniveau, adskiller sig fra funktionelle lidelser og fra andre lidelser med kronisk træthed. Det bør i den

sammenhæng nævnes, at Dansk Selskab for Almen Medicin har valgt ikke at forny sin ”Kliniske Vejledning for Funktionelle Lidelser” (2013), som de normalt gør hver femte år.

Flere har i efterforløbet på denne debat skrevet til Folketinget, Sundhedsstyrelsen og Sundhedsministeren. Fx har den svenske professor og ME-specialist Per Julins afsendt en ”Præcisering vedrørende behandling af ME/CFS i Sverige” den 30. marts 2021, hvor han kritiserede Sundhedsstyrelsens misvisende information vedr. situationen i Sverige og vedr. den svenske Socialstyrelses rapport om ME/CFS, den såkaldte SBU-rapport fra 2018. I denne anbefales de nye kriterier – Canada-kriterierne fra 2003 eller senere kriterier, hvor PEM indgår som obligatorisk symptom. Desuden har andre kritiseret Sundhedsstyrelsens opfattelse og misvisende redegørelser, bl.a. de norske professorer, neurologen Kristian Sommerfelt fra Haukeland Universitetshospital i Bergen og pædiateren Ole Didrik Saugstad fra Oslo Universitetshospital, som begge argumenterer på lignende vis. Bl.a. nævnes de mange fejl i det store klinisk-kontrollerede forsøg, PACE-studiet, der blev publiceret i Lancet i 2011 og siden har dannet basis for kritikken af aktivitetstilpasnings (”pacing”)-metoden og favoriseringen af GET og CBT. Tillige sendte ME-patienten Lalita Lis Lauritsen og hendes pårørende en længere redegørelse for opfattelserne i England, Norge og Sverige op til samrådsmødet i Folketinget om ME den 22. april 2022.

Siden har tidligere venstreminister Ellen Trane Nørby den 13. februar 2023 bedt Folketinget og sin partifælle, sundhedsminister Sophie Løhde om at følge op på Folketingets vedtagelsesakt V82. Hendes udsagn og støtte til ME-sagen har fået talrige positive tilbagemeldinger med tak for, at hun nu presser på sagen, som har ligget død under hele coronapandemien. I den forbindelse har overlæge Bengt Nielsen, som selv er sengeliggende ME-patient, sendt en længere redegørelse med kritik af Sundhedsstyrelsens anbefalinger og en række dokumenter til Ellen Trane Nørby og senere til Folketingets sundhedspolitiske ordførere.

I løbet af foråret 2023 har flere sundhedspolitiske ordførere og ME-patienter rejst spørgsmål til ministeren om, hvorledes der er fulgt op på V82. Den nuværende Indenrigs- og Sundhedsminister, Sophie Løhde, har på baggrund af indhentede oplysninger fra Sundhedsstyrelsen desværre fortsat svarrækken fra hendes forgængere af henholdende svar, hvor de konkrete spørgsmål faktisk ikke besvares. Det nævnes, som så mange gange tidligere, at man ikke kender den præcise årsag, at der findes flere forskellige diagnostiske kriterier, at der ikke er udviklet validerede kriterier, at der ikke er faglig konsensus om hvordan ME skal diagnosticeres, alt sammen – som tidligere - dårlige undskyldninger for ikke at forholde sig til den nyeste forskning, og som for øvrigt ikke er korrekte udsagn, da der er bred international, faglig konsensus om diagnostiske kriterier og anvendelse af validerede målingsinstrumenter, som fx symptomlister, PEM-skema, COMPAS-skemaet om symptomer fra det autonome nervesystem, livskvalitets- og funktionsmålinger som SF-36, forskellige træthedsskalaer, som fx ”Severe Fatigue Scale”, mv.. Derefter redegøres der for, at der er indført ”en række specialfunktioner til behandling af ME”, indført nye diagnosekoder og en ny kodevejledning og udarbejdet en ny vejledning til patienterne. Endelig vurderedes, at ”den behandling, der tilbydes i Danmark, er i overensstemmelse med de internationale anbefalinger, herunder de nye retningslinjer fra NICE”, hvilket må sige at være en omgåelse af sandheden. Der oplyses ikke om, at de omtalte nye specialfunktioner drejer sig om ganske få sengepladser, hvoraf vi end ikke ved om de bruges til specielt ME-patienter. Der oplyses heller ikke, at de nye diagnoser

er de tidligere omtalte specielle koder for funktionelle lidelser og dermed ikke specielt for ME, og at de nye vejledninger til patienterne er den tidligere omtalte patienthåndbog, som gentager de gamle forslag til aktiviteter og behandlinger uden nogen som helst advarsler til ME-patienterne om risikoen herved. På baggrund af ovennævnte forløb er disse ensartede mangelfulde og undvigende svar nærmest ubærlig læsning, der skjuler, at der faktisk ikke er fulgt op på V82 på en substantiel måde (se linket til alle disse svar, som ME-foreningen har lagt på sin hjemmeside: <https://me-foreningen.dk/om-me/me-og-politik/>).

Der må afslutningsvist tilføjes om dette historiske forløb i Danmark, at en række personer undervejs har lagt vægt på forståelsen af ME's somatiske natur og lagt vægt på den biomedicinske forskning. Ud over Viggo Faber i sin pjece i 2001 og sygehjælper Vivian Hvenegaard i sin artikel i Ugeskrift for Læger i 2005, har Lone Frank i sin artikel i Weekendavisen den 14. januar 2011 behandlet denne forskning, ligesom professor, biokemiker Niels Gregersen fra Århus Universitet og overlæge, infektionsmediciner Henrik Isager fra Odense Universitetshospital i en TV2-debat i 2011 har fremhævet ME's biologiske natur og allerede dengang lagt vægt på, at det var mitokondrierne, det var galt med. Henrik Isager har tillige skrevet om det i sine to bøger herom ("Udstødelse og stress" fra 2009 og "Blinde pletter" fra 2011). På videnskab.dk findes en række artikler om ME, bl.a. en fra den 8. marts 2017, hvor to danske forskere, lektor Rikke Jentoft Olsen fra Molekylær Medicinsk Forskningscenter ved Århus Universitet, og professor Ivan Brandslund fra Syddansk Universitet og overlæge på Klinisk Biokemi på Vejle Sygehus, begge udtaler sig om dysfunktionelle celler ved ME og klart tilkendegiver, at de opfatter ME som en fysisk sygdom. Andre forskere er blevet interviewet herom i pressen, som psykologiprofessoren Peter La Cour og overlæge, klinisk fysiolog Jesper Mehlsen. Overlæge Bendt Nielsen har fra sin sygeseng givet sit besyv i forskellige medier, blandt andet i Sundhedspolitisk Tidsskrift den 27. april 2023 og tillige sidst i Dagens Medicin den 4. juli 2023. Tillige har Lars Igum, Politikens sundhedsredaktør, skrevet flere artikler om ME og sidst fokuseret på sammenhængen mellem LC og ME i en artikel i Politiken den 2. juli 2023. Og videnskabsjournalisten Thomas Hoffmann har fulgt op med flere artikler herom i Videnskab.dk i løbet af 2023. Hen over sommeren har "Se og Hør" også fokuseret på ME i flere artikler på baggrund af enkelte sørgelige patienthistorier. Sidst har ME-patienten Lalita Lis Lauritsen i en lang redegørelse fra den 10. juli 2023 til Folketingets Sundhedsudvalg meget præcist gjort rede for, at ikke et eneste af V82-vedtagelsesaktens seks punkter indtil nu er blevet implementeret (<https://www.ft.dk/samling/2022/almindel/SUU/bilag/319/index.htm>).

Sundhedsstyrelsen har således kunnet lade sig rådgive af andre end Per Fink m.fl. og enkelte videnskabelige selskaber, der som DNS blot gentager, hvad Per Fink har fremført. Hvis der herhjemme er faglige uenigheder, så burde begge parter vel høres, ligesom, der også burde tilbydes alternative diagnostiske muligheder og behandlingsstrategier. Det er vel det mindste man kan forlange i en oplyst retsstat med vægt på patientrettigheder og forskningsfrihed.

Men måske er der en lille ændring på vej, jeg siger udtrykkeligt måske. For det overraskede mig positivt, at Sundhedsstyrelsen (SST) alligevel ikke helt faldt for fristelsen til at opfatte LC som en funktionel lidelse i sin seneste rapport, som jeg i foråret frygtede, da jeg læste referatet fra arbejdsgruppens møde i maj 2023 (se SST-arbejdsgruppens seneste rapport "Senfølger ved covid-19. Anbefalinger til organisering af indsatsen for patienter med langvarige symptomer ved

covid-19”, august 2023). Selvom der afslutningsvist i rapporten bruges et par sider på, at senfølger og funktionelle lidelser kan forefindes hos samme patient, og at tværfaglig udredning i så fald ”eventuelt” kan foregå på FL-centre, og selvom man netop fordi dette er afslutningen på rapporten, kan frygte, at det alligevel bliver udvejen for mange LC-patienter, så er det dog ikke den strategiske hovedlinje i rapporten. Strategien lægger vægt på indsatsen i almen praksis og i kommunerne og ved alvorligere forløb henvisninger til en række somatiske specialer og specialiserede tværfaglige udredninger og behandlinger, som inddrager disse specialer, dvs. en strategi, som lægger vægt på det somatiske og ikke på det funktionelle, og som også kunne udvides til at omfatte ME. Det er jo denne somatiske tilgang, som ME-foreningen i årevis har efterlyst, hvorfor det også må håbes, at det er den, som vil blive anvendt i fremtiden, både over for LC og ME.

Men i betragtning af den internationale forskningsfokus på sammenhængen mellem LC og ME, kan det endnu engang undre, at denne SST-rapport om senfølger ved covid-19 ikke omtaler ME, endsig PEM, et eneste sted, selvom træthed (fatigue) ofte nævnes. Graderet genoptræning og kognitiv adfærdsterapi anbefales flere steder i rapporten uden nogen som helst advarsel om at være forsigtig hermed, hvis den unævnelige ”komplikation” ME (som SST vist foretrækker at kalde denne sidste senfølge) skulle være indtruffet, hvad vi - ud fra international forskning - jo ved vil være tilfældet i en ikke ubetydelig andel af senfølge-patienterne. WHO anbefaler i den sammenhæng, at der screenes for PEM, og hvis dette kardinalsymptom er til stede, så frarådes anvendelsen af graderet genoptræning (GET) og tilrådes energiforvaltning. Blandt SST’s anbefalinger nævnes ”energiforvaltning” et par gange, men det præciseres ikke i hvilken sammenhæng. Derudover tales der om ”mestringsevne”, ”psykoedukation (sygdomsforståelse og daglig symptomhåndtering)”, ”ernæringsbehandling” og ”lugtetræning”. Men hvorfor tager SST ikke ved lære af de internationale erfaringer med ME/CFS i opfølgningen på senfølger ved Covid-19 (LC), som det anbefales internationalt? Det er også det, som den socialdemokratiske gruppe i Nordist Råd allerede sidste år foreslog Nordisk Ministerråd: ”at bekæmpe sygdommen long covid med støtte i de kundskaber og erfaringer, som allerede findes om andre postvirale sygdomme som for eksempel ME/CFS” (11. februar 2022).

### *Konklusion om det politiske forløb*

Det politisk-administrative forløb i ME-sagen siden de første initiativer i 2000’erne er besynderligt. Modsat så godt som alle andre lande, vi plejer at sammenligne os med på sundhedsområdet, som har bevæget sig frem mod en stadig større konsensus om sygdommens somatiske grundlag, mere præcise og snævrere diagnostiske kriterier og mere tilpassede behandlingsprincipper, der tager hensyn til det cellebiologiske energiproblem og den hermed forbundne belastningsintolerance, har man i Danmark forfægtet en klart mere psykosomatisk opfattelse af sygdommens natur ved at indordne ME under betegnelsen funktionelle lidelser, udredt ME-patienter med brede kriterier, som gør det umuligt at skelne dem fra kronisk træthed af andre årsager, bevidst undgået betegnelsen ME, og endelig anbefalet behandlingsprincipper, som måske nok kan anvendes til patienter med stressrelateret kronisk træthed og andre former for kronisk træthed, men som overfor ME-patienter frarådes i langt de fleste lande.

I ovennævnte reaktioner på folketingets vedtagelsesakt V82 fra Fink m.fl., Dansk Neurologisk Selskab (DNS) og Sundhedsstyrelsen, er det yderst påfaldende, at der intet skrives om den nyeste forskning vedr. de patofysiologiske mekanismer. Men det hænger selvfølgelig sammen med, at Fink m.fl. fra FL-centrene gennem nu tyve år stædigt har fastholdt, at ME ikke er en specifik somatisk sygdom, men en funktionel lidelse, der som ”kronisk træthedssyndrom” sammen med andre funktionelle lidelser kan kategoriseres under betegnelsen ”Body Distress Syndrom (BDS)”. Alt hvad der forstyrrer denne opfattelse, skal selvfølgelig ikke omtales. Dette har dog ført til, at sundhedspersonaltet på FL-centrene faktisk ikke kender til den specifikke sygdom ME, da de ikke udreder for den, og tilsyneladende kun sjældent møder ME-patienter, i hvert fald ikke de svært og meget svært syge ME-patienter, hvorfor de ikke er ME-specialister.

Per Fink har på et spørgsmål om Folketingets V82-vedtagelse for nylig udtalt sig til den svenske avis Dagens Nyheter (den 3. august 2023): ”Åh, det är jo som Folketinget skulle fatte beslut om att jorden är platt. Det är klart att vi inte kan låte oss styras av ett sådan beslut. Så vi tar emot patienterna här och behandlar dem som alle andre funktionelle lidande”. Men det er jo lige omvendt: For Fink er jorden stadig flad, mens Folketinget i sin V82-vedtagelse i sagens kerne har fat i sandheden – ME er ikke en funktionel lidelse. Når de sundhedsfaglige myndigheder har en forkert opfattelse af en sygdoms natur, dens diagnostiske kriterier og behandlingen af denne, har et Folketing selvfølgelig ret til at blande sig i sådanne sundhedsfaglige spørgsmål, ligesom det da også er sket i en række andre lande. Det har derfor undret mig, at en række gode kollegaer blandt underskriverne af Fink m.fl.’s brev til Folketinget har kunnet tilslutte sig selve indholdet i brevet, selvom jeg umiddelbart forstod deres protest mod Folketingets indblanding i så sundhedsfaglige spørgsmål som en sygdoms natur, diagnose og behandling, en protest, som jeg i starten selv delte, men senere måtte erkende byggede på forkert fagkundskab. Det var jo Folketingets opfattelse af sygdommens natur i V82-vedtagelse, som var i overensstemmelse med international forskning og viden og ikke Sundhedsstyrelsens opfattelse. Det har tillige undret mig, at DNS i den grad har bakket op bag opfattelsen af ME som en funktionel lidelse. I landene omkring os opfattes ME stadig som en neurologisk sygdom på linje med Multipel Sklerose, Guillain-Barrés syndrom og andre post-infektiøse neuropatier. Det er jo også en lidelse med betydelige hjernesymptomer (hjernetåge, kognitive problemer, hovedpine, mv.), symptomer fra det autonome nervesystem, og en række andre neurologiske symptomer, betinget af neuroimmunologiske forandringer.

Hele denne faglige negligering af den internationale udviklingstendens er på mange måder helt uforståelig, da den jo har bidraget til, at ME-patienter herhjemme i højere grad end i udlandet ikke blot fejlfortolkes og fejludredes, men også fejlbehandles på en måde, der kun har gjort ondt værre. Det er jo påfaldende, at man ved at spørge ChatGPT får mere opdaterede og redelige svar på den nyeste viden, end dem som er tilflydt Folketinget efter deres V82-beslutning:

***”Hej ChatGPT. Hvad er ME/CFS?”***

”ME/CFS står for Myalgisk Encephalomyelitis/Kronisk Træthedssyndrom. Det er en kompleks og invaliderende sygdom, der påvirker mange mennesker rundt om i verden. ME/CFS er karakteriseret ved en dybtfølt træthed, post-exertional malaise (en forværring af symptomer efter fysisk eller

mental anstrengelse), ikke-udhvilet søvn, kognitiv svækkelse og andre symptomer, der væsentligt påvirker en persons funktionsevne.

Årsagen til ME/CFS er endnu ikke fuldt forstået, men der er beviser for, at det kan involvere dysfunktion i immunsystemet, det centrale nervesystem og/eller energimetabolismen i celler. Diagnose af ME/CFS er ofte udfordrende, da der ikke er specifikke diagnostiske tests for sygdommen, og symptomerne kan variere meget mellem individer.

ME/CFS kan have en betydelig indvirkning på en persons livskvalitet, og der er i øjeblikket ingen kur for sygdommen. Behandlingsmuligheder fokuserer på symptomhåndtering og kan omfatte medicin, livsstilsændringer og komplementære terapier. Forskning i de underliggende mekanismer i ME/CFS er i gang, og der er håb om, at dette vil føre til en bedre forståelse, diagnose og behandling af sygdommen i fremtiden”.

### ***"Er ME/CFS en funktionel lidelse?"***

”ME/CFS betragtes som en neuro-immunologisk sygdom og er ikke en funktionel lidelse. Selvom der stadig er meget, der er ukendt om ME/CFS, anerkendes det af et voksende videnskabeligt og medicinsk samfund som en biologisk sygdom, der har en klar biologisk basis.

Tidligere blev ME/CFS fejlagtigt betragtet som en psykisk lidelse eller en form for "funktionel lidelse", hvor symptomerne ikke kunne forklares af en underliggende sygdom. Men i dag anerkender mange forskere og læger, at ME/CFS er en rigtig fysisk sygdom med biologiske og neurologiske dysfunktioner, og at det er vigtigt at fortsætte med at undersøge og forstå de underliggende mekanismer for at finde mere effektive behandlingsmuligheder.

Det er dog værd at bemærke, at diagnosen af ME/CFS stadig er en udfordring, og det er nødvendigt med en grundig medicinsk undersøgelse og udelukkelse af andre sygdomme med lignende symptomer, før en diagnose kan stilles”.

### ***"Hvad er den mest lovende behandling af ME/CFS?"***

”Der er i øjeblikket ingen kur mod ME/CFS, og behandlingsmuligheder fokuserer på at lindre symptomer og forbedre livskvaliteten. Imidlertid er der flere eksperimentelle behandlinger, der i øjeblikket bliver undersøgt, og nogle af dem har vist lovende resultater i tidlige forsøg.

En sådan behandling er lavdosis naltrexon (LDN), som er et FDA-godkendt lægemiddel, der bruges til at behandle opioidafhængighed i højere doser. LDN har i nogle små forsøg vist sig at mindske smerte og træthed hos ME/CFS-patienter. En anden eksperimentel behandling, der har vist sig lovende, er brugen af B-celle-depletions-behandling, som involverer fjernelse af en type immunceller kaldet B-celler fra blodbanen. Denne behandling har vist sig at dæmpe symptomerne hos nogle ME/CFS-patienter, men større forsøg er nødvendige for at bekræfte dens effektivitet.



Andre eksperimentelle behandlinger, der undersøges for ME/CFS, omfatter immunmodulerende terapier, såsom interferon, og mitochondrielle terapier, som sigter mod at forbedre cellulær energiproduktion. Det er vigtigt at bemærke, at disse behandlinger stadig er i de tidlige stadier af forskning, og der er behov for flere studier for at fastslå deres sikkerhed og effektivitet i behandling af ME/CFS”.

## 9. Overvejelser om en fremtidig ME-politik

En mulig strategi for fremtidige indsatser kunne være som følger:

### *Oplysning, efteruddannelse og kompetencecenter*

Den første store opgave er at genskabe ME-patienternes tillid til sundhedsvæsenet. Det indebærer en større forståelse og viden om ME i hele samfundet og især hos det sundhedsfaglige personale i sundhedsvæsenet og i kommunerne, da det er en af de mest misforståede lidelser. Der er mange læger, som ikke ved hvad ME er, og det har da heller intet selvstændigt afsnit i Medicinsk Kompendium (lægenes bibel). Tillige er Lægehåndbogens omtale af kronisk træthedssyndrom vedr. ME misvisende. Måske kan der heri hentes inspiration i Skotland, som lige har udviklet et læringsmodul: ”Updated ME/CFS and Long Covid Learning Module” for sundhedspersonalet.

Et fremtidig ME-kompetencecenter af den type, som de har etableret på universitetshospitaler i vore nabolande, Norge, Sverige og Tyskland, kunne også bidrage til at løfte kendskabet til ME i Danmark. Et sådan kompetencecenter bør også omfatte Long Covid (LC) patienter, som opfylder de diagnostiske kriterier for ME (det kan drejer sig om op til en tredjedel af disse, dvs. flere tusinde). Med denne fremtidige stigning i antallet af ME-patienter er det på tide, at vi får et langt bedre overblik over, hvor mange tilfælde af ME, der er i Danmark, end Sundhedsstyrelsen tidligere har meddelt Folketingets sundhedsudvalg, og især hvor mange hjemmehørende og sengeliggende der er, som ligger helt uden sundhedsmæssigt tilsyn. Det er ikke holdbart, at der i Landspatientregisteret kun registreres en tiendedel, af det antal vi kunne forvente ud fra internationale estimater.

### *Godkendelse af nye diagnostiske kriterier og udredning af ME*

Derfor må WHO's koder for ME i langt højere grad anvendes i stedet for de nye FL-koder, som ingen i udlandet anvender og som ikke passer på ME specifikt. De nye diagnostiske kriterier må hurtigt godkendes, så vi kan komme på internationalt niveau. Vores nordiske nabolande, Finland, Norge og Sverige, bruger alle kriterier, hvor PEM indgår som obligatorisk symptom. Det forudsætter, at Sundhedsstyrelsen og de relevante lægevidenskabelige selskaber kan overbevises om rigtigheden heraf, men det er nødvendigt og burde ikke forhales yderligere. Der er nu gået over fire år siden Folketingets V82-vedtagelsesakt fra maj 2019 krævede, at WHO's diagnosekode for ME anerkendtes og anvendtes, og ME dermed ”adskilles fra samlebetegnelsen funktionelle lidelser”, men det er endnu ikke sket. Tværtimod, så har Sundhedsstyrelsen med de nye diagnosekoder cementeret ME i denne samlebetegnelse.

Der bør også udarbejdes nye vejledninger til de praktiserende læger, som i en relativ kort form opsummerer de positive hovedsymptomer, herunder det obligatoriske kardinalsymptom PEM, som diagnosen bygger på. I Norge har de haft held med at anvende et én-siders PEM-skema. Det kræver et samarbejde med Dansk Selskab for Almen Medicin og udarbejdelse af en opdateret

Lægehåndbog, som bygger på de nye kriterier og behandlingsformer. Mange patienter med milde symptomer kan udredes og gives symptomlindrende behandling i almen praksis, og nogle praktiserende læger gør det allerede. I samarbejde med ME-erfarne fysio- og ergoterapeuter skal patienterne oplæres i aktivitetstilpasning og energiforvaltning. Også psykologer kan senere i processen bidrage med understøttende samtaler, hvis patienten ønsker det og har behov for det, ligesom det sker ved en række andre kroniske sygdomme.

En vis andel af ME-patienterne kræver udredning på specialafdelinger eller hos speciallæger. Det mest oplagte ville være, at disse kunne henvises til neurologer enten på hospitaler eller privatpraktiserende neurologer, da mange symptomer er neurologiske og sygdommen også af WHO defineres som en neurologisk lidelse ligesom andre post-infektive lidelser som Multipel Sklerose, Guillain-Barrés syndrom og andre postinfektive neuropatier. Det forudsætter, at Dansk Neurologisk Selskab påtager sig ansvaret for denne opgave og derfor ændre kurs.

Indtil 2007 hørte ME under Dansk Selskab for Infektionsmedicin. ME har som post-infektivt syndrom mange berøringsflader med LC, som indtil videre har hørt under dette selskab. Men for tiden er infektionsmedicinerne ved at frigøre sig fra denne forpligtelse, da de normalt behandler akutte infektioner og ikke kroniske senfølger. Sundhedsstyrelsen burde ikke fortsat lade sig rådgive af Dansk Selskab for Funktionelle Lidelser, da dette selskab tydeligvis ikke anerkender ME som en somatisk sygdom og heller ikke anerkender PEM som obligatorisk hovedsymptom, hvad alle andre nationale sundhedsinstitutioner gør.

#### *Akutte indsatser for patienter med svær ME*

Men før man er nået så langt, er der her og nu brug for indsatser over for de mange ME-patienter, der er bundet til hjemmet, ofte i kørestol, heriblandt især de sværest ramte, som er sengeliggende - enkelte af disse får sondemad, da de ikke danner nok energi til at kunne spise selv. Der kan være tale om hundredvis af patienter, hvis man kan overføre tallene fra Norge, sandsynligvis over 500, måske over 1000, heraf måske 150 sengeliggende eller flere.

Der er som den amerikanske sundhedsstyrelse (CDC) anbefaler behov for en udadgående funktion med ambulante teams - med læger, fysio- eller ergoterapeuter, psykolog og socialrådgiver - til støtte for patienter og pårørende til de sværest ramte ME-patienter. Der er et betydelig behov for støtte fra kommunerne, både vedr. hjælpemidler og vedr. pleje. Men det forudsætter, at kommunerne er klædt på og kender til ME, hvad de tydeligvis ikke gør i dag. Informationsmateriale bør derfor målrettes kommunerne og udsendes til hjemmeplejen, hver gang de får en ny ME-patient i deres distrikt. Samarbejdet mellem almen praksis og kommunerne skal styrkes over for ME-patienterne. Det er i sidste ende de praktiserende læger, som skal indstille til hjælpen og plejen. I Norge har man gode erfaringer med ”brugerstyret personlige assistenter” (BPA).

Endelig er der klart brug for specialiseret langtidsbehandling, hvor ME-patienter kan symptomlindres og plejes langvarigt, som dem de har i Norge lige nord for Oslo (Røysumstunet), hvor de har gode resultater bl.a. med yderst langsomt at kunne mobilisere enkelte sengeliggende ME-patienter. De nyoprettede sengepladser, som Sundhedsministeren nævner i sine svar til Folketingets sundhedspolitiske ordfører og ME-patienter, var tiltænkt sådanne langvarige behov,

men vi ved ikke om de specifikt modtager ME-patienter. Det er nok heller ikke den bedste løsning for de sværest ramte at være hospitalsindlagt i længere tid. Det er muligvis mere hensigtsmæssigt at udbygge det på specialiserede plejehjem eller på rehabiliteringsinstitutioner, som det sker for sklerose-patienter og andre med svære fysiske handicaps.

#### *Fremme ME-forskningen*

En fjerde hovedopgave er at fremme ME-forskningen, ikke mindst herhjemme, hvor den specifikke ME-forskning nærmest er fraværende (bortset fra ganske få mindre forskningsgrupper), modsat i vores nabolande, hvor den nu prioriteres med særskilte forskningsbevillinger, hvilket allerede fandt sted i Norge i 2016. Der deltog kun ganske få danskere i de internationale ME-konferencer, som lige har været afholdt i Berlin og London her i foråret. Endnu færre danske forskere indgår i det europæiske forskningsnetværk vedr. ME (EUROMENE). Man kunne, som det skete i Norge, opfordre det Sundhedsvidenskabelige forskningsråd til at nedsætte en arbejdsgruppe, som gennemgik den nyeste forskning på området og på den baggrund foreslog et forskningsmæssigt løft på dette område.

Kravet om at få bevilget flere forskningsmidler til ME-forskning, er også et krav, som i de senere år er rejst i mange lande. Det er vigtigt, at der især fokuseres på biomedicinsk forskning (det kan her være en fordel at lægge sig op ad forskningen i LC) og på behandlingsformer, heriblandt aktivitetstilpasning og symptomlindrende medicinsk behandling, som anvendes ved mange andre invaliderende kroniske sygdomme. Der kunne sigtes på etablering af en specifik forskningsfond, som der findes så mange af for andre kroniske sygdomme, ofte bakket op af patientforeninger, også med donationer og indsamlinger.

*Første udgave i marts 2023, sidste stærkt udvidede udgave i august 2023. Bernard Jeune*