

Utposten publiserer artikkelserien under denne fellesbetegnelse. Vi ønsker å sette søkelys på felter av allmennmedisinen som kan virke vanskelige, uklare og diffuse, og som man kanskje ikke lærte så mye om på doktorsolen, men som vi stadig konfronteres med i vår arbeidshverdag. Redaksjonen ønsker også innspill fra leserne.

Kronisk fatigue

- ei utfordring i klinisk praksis

■ ROALD OMDAL • Professor, spesialist i indremedisin og revmatologi

■ GEIR SVERRE BRAUT • Professor, spesialist i samfunnsmedisin. Forskningsavdelinga, Stavanger universitetssjukehus

Alle legar i klinisk praksis møter pasientar som fortel at dei er svært trøytte og utmatta. Dei seinare tiåra har denne kombinasjonen ofte blitt omtalt som fatigue. Medisinen har ikkje ein eintydig og allment akseptert modell for å forstå dette fenomenet. Denne artikkelen presenterer ein biologisk forståingsmåte av fatigue. Vi meiner at legar flest bør ha kjennskap til denne, fordi den kan vere til hjelp når ein skal møte desse pasientane på ein forsvarleg måte.

Kva er fatigue?

Både innanfor og utanfor medisinen rår det forvirring og usemje om kva fatigue eigentleg er og kva det skuldast. I den nyaste utgåva av *Medisinsk ordbok* blir det omtalt som 'utmattelse, unormal tretthet som i liten grad påvirkes av hvile' (1). Her blir det også knytt nært opp mot omgrepet *kronisk utmattingsyndrom*, der også myalgisk encefalopati (ME) inngår. I dei rådande diagnosekatalogane, ICD-10 og ICPC-2 er fatigue ikkje spesifikt definert.

I den vitskapelege litteraturen finn vi ei rekkje forslag til definisjonar av fatigue. Den amerikanske nevrologen Laureen Krupp seier at fatigue er: 'an overwhelming sense of tiredness, lack of energy and feeling of exhaustion' (2). Sjølv om vi ikkje har eit heilt dekkjande ord på norsk, kan vi gjerne seie at fatigue handlar om å vere

både trøytt og utmatta, altså ganske nær omtalen i Medisinsk ordbok.

Det er likevel vesentleg å merke seg at fatigue er uttrykk for ein *abnorm tilstand*, og såleis monaleg meir omfattande enn berre eit symptom. Mange pasientar kjenner ei slag «hjernetåke», kombinert med manglande initiativ og ei kjensle av å vere fysisk utslitne, sjølv om dei har hatt høve til å kvile ut. Dei som er plaga av fatigue, seier at tilstanden alltid er til stades, i større eller mindre grad. Det er typisk at dei ikkje kan kontrollere eller føreseie når kraftige anfall av fatigue kjem i løpet av dagen (3).

Fatigue er likevel ikkje ein klårt avgrensede tilstand. Overgangane er flytande til depresjon, anhedoni (manglande evne til å glede seg), apati (likesæle) og letargi (unormal svevnhug).

ILLUSTRASJONSFOTO: COLOURBOX



Kven får fatigue?

Fatigue kan vi sjå ved alle former for kroniske, inflammatoriske sjukdommar (leddgikt, Bechterews sjukdom, psoriasis, tarm- lidingar m.v.), kreft, nevrodegenerative tilstandar, hjerneslag osv.

Sjølv om dette ofte er tilstandar som i seg sjølv påfører både pasientane og samfunnet store laster, er det utan tvil slik at om ein får fatigue i tillegg, blir både lasta større og høvet til rehabilitering svekka.

Dette dreier seg om store pasient- grupper. Vi reknar med at fem til sju prosent har immunologiske sjukdommar, omlag fem prosent har kreft og rundt åtte prosent har nevrodegenerative sjukdommar, irekna Alzheimers og Parkinsons sjukdom. Såleis er bort i mot en femtedel av vaksne folk i «risikograppa» for fatigue. Det er dessutan vist at rundt halvparten av desse har fatigue i ein grad som påverkar dei i kvardagen (4). Dette er såleis ein av dei vanlegaste grunnane til at pasientar kontaktar allmennlegar for «uspesifikke problemstillingar» (5).

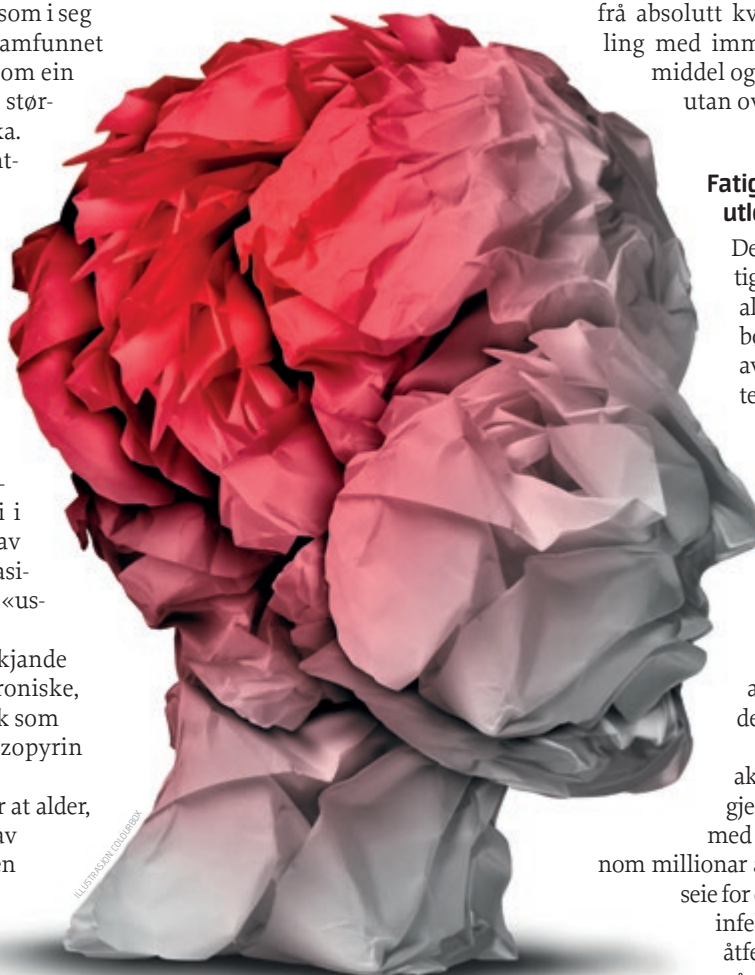
Dei klassiske immunundertrykkjande lækjemidla som har verknad på kroniske, inflammatoriske sjukdommar, slik som kortikosteroidar, azathioprin, salazopyrin mv., har ikkje effekt på fatigue.

Det er ingen gode haldepunkt for at alder, kjønn eller alvorgrad og varigheit av grunnsjukdommen, påverkar graden av fatigue. Det ser ut til å vere ein samanheng mellom søvnforstyringar og fatigue, men dette er det vanskeleg å finne ut av på grunn problem med å fastslå kva som er årsak og kva som er verknad.

Men alle nyare studiar viser at det er to faktorar som alltid er assosiert med fatigue, nemleg *smerte og depresjon*. Her kan det vere ein nøkkel til ei djupare forståing av det biologiske grunnlaget for fatigue.

Kor står då ME i dette?

Myalgisk encefalo(myelo)pati, ME, er ein tilstand prega av fatigue, utan at ein har makta å påvisa ein openberr grunnsjukdom. Det er mange oppfatningar om kva



funne høgare prevalens, t.d. 0,24 prosent i Kansas, USA (7). Fatigue knytt til ME er såleis langt sjeldnare enn fatigue knytt til påvist somatisk grunnsjukdom.

Som kjent er det også veldig sprikande oppfatningar om behandling av ME. Alt frå absolutt kvile til svært aktiv behandling med immunundertrykkjande lækjemiddel og cytostatika blir prøvd, men utan overtydande verknad.

Fatigue som del av biologisk utløyst sjukdomsåferd?

Det er mykje som tyder på at fatigue er ein del av eit større reaksjonsmønster, og såleis ikkje bør sjåast på som eit isolert og avgrensa fenomen. Ein hypotese som kan forklåre fatigue ved dei fleste somatiske tilstandane, er knytt til fenomenet *sjukdomsåferd (sickness behaviour)* (8).

Sjukdomsåferd ser ut til å vere åferd med eit genetisk grunnlag, som blir utløyst ved infeksjonar eller andre stimuli som aktiverer det innate (medfødde) immunsystemet.

Dette ser ut til å vere ein reaksjonsmåte som har overlevd gjennom heile evolusjonen. I og med at den er så godt bevart gjennom millionar av år, må den ha hatt noko å seie for evna til å overleve. Ved akutte infeksjonar og skadar er denne åferda føremålstenleg og forbigående. Kaninen som får ein forbigående infeksjon, trekkjer seg tilbake for ikkje å bli angripen av predatorar medan han er sjuk. Men ved kroniske sjukdommar hos menneske er den slett ikkje føremålstenleg, ikkje minst fordi den hindrar fornuftig rehabilitering.

Mennesket kan ikkje motstå den, like lite som dyr kan. Hos menneske er den karakterisert av at ein blir trøytt og deprimert, kjenner ikkje svolt og tørst og dreg seg tilbake frå andre. Fatigue blir eit dominerande element i denne åferda.

I dag trur vi at spesifikke gen styrer denne åferda. Desse gena blir aktiverte både hos menneske og dyr ved infeksjonar, men også ved kroniske inflammatoriske og autoimmune sjukdommar. Eit særst viktig signalmolekyl for fatigue ser ut til å vere cytokinet *interleukin-1 (IL-1β)*. Dette bind seg til spesifikke reseptorar på hjerneceller, og vi trur at det er då fatigue blir utløyst, sjå figuren øvst på motstående side.

dette kan skuldast, men ICD-10 si kopling opp mot postvirale tilstandar (kode G93.3) er truleg vel unyansert og eventuelt berre ein del av biletet.

Ein studie frå Mayoklinikken viser ein prevalens på 0,07 prosent (6). Andre har

DET INNATE IMMUNSYSTEMET

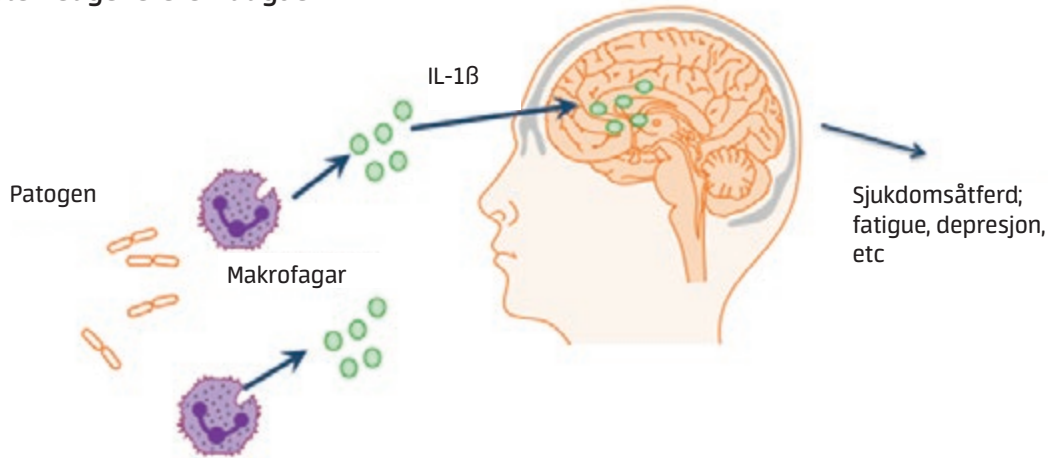
er den delen av immunsystemet som er medfødd. Innate betyr ganske enkelt medfødd. Det er såleis ikkje utvikla som svar på eller tilpassing til dei mogelege truslane som det einskilde individet er blitt utsett for. Den individuelt tilpassa delen blir ofte kalla det adaptive eller spesifikke immunsystemet.

Det innate systemet er eit sett med forsvarsmekanismar som vi ikkje berre finn hos menneske og dyr. Det ser ut til å vera det dominerande forsvarssystemet hos plantar,

insekt og enklare organismar som til dømes sopp.

Ein sentral mekanisme er å sikre at allmenne forsvarsceller, som ulike kvite blodceller, blir «tilkalla» til stader i kroppen med forsvarsbehov ved hjelp av kjemiske stoff, slik som cytokin. Ein annan mekanisme er å aktivere biokjemiske prosessar for å drepe skadelege celler (t.d. bakteriar) og deretter rydde bort døde celler og andre avfallsstoff.

Aktivering av det innate immunsystemet genererer fatigue.



FIGUR. *Det innate immunsystemet*

Dyr der ein har fjerna reseptoren for IL-1 gjennom genetisk «knock-out» utviklar ikkje fatigue. Også hos menneske kan mykje tyde på at blokkering av denne reseptoren har positiv verknad på fatigue (10, 11)

Vidare er det genetiske studiar som tyder på at auka IL-1-aktivitet gir depresjon. Ved fatigue i samband med kreft og hjerneslag viser også genetiske studiar at IL-1-systemet spelar ei rolle.

Kva då med sjukdommar utan vesentleg inflammasjon?

Dersom vi legg til grunn at fatigue gjennom evolusjonen har vore (og er?) ein viktig overlevingsstrategi, er det rimeleg at det også har utvikla seg alternative signalvegar for regulering av fatigue. Mykje tyder på at nedregulering av inflammasjon, immunreaksjonar og cellulære forsvarsmekanismar kan vere andre måtar å trigge fatigue på. Det er nyleg vist at *heat shock protein 90* (HSP90α) er auka i blodet hos pasientar med primært Sjøgrens syndrom som har fatigue (9). Vi trur at dette kan skuldast at HSP90α passerer blod-hjernebarrieren og bind seg til det som blir kalla *toll-like-reseptor4* (TLR4) på mikroglia-celle i hjernen.

TLR4 er «LPS-reseptoren», lipopolysakarid-reseptoren. Denne har ei vesentleg rolle i mange fysiologiske mekanismar og sjukdomsprosessar, som til dømes regulering av kroppstemperatur og utløysing av septisk sjokk. I vår samanheng er det interessant å sjå at aktivering av TLR4 fører til intracerebral produksjon av IL-1. Heilt vanlege cellulære forsvarsmekanismar kan såleis vere ein alternativ signalveg for å

framkalle fatigue. I dette perspektivet framstår fatigue som ein type «normalrespons» hos dei menneska som har genetisk anlegg for det. Det bør kunne ha noko å seie både for korleis ein møter desse pasientane, og etter som kunnskapen veks, også for korleis ein behandlar dei ut frå individuelle føresetnader. Her kan kanskje «individtilpassa medisin» verkeleg finne ein arena for suksess?

Kva veit vi om behandling i dag?

I dag har vi ingen kjent, effektiv behandling for fatigue. Vanlege immunundertrykkjande lækjemiddel og cytostatika ser ikkje ut til å verke. Men i ei rekkje studiar med fatigue som definert endepunkt, kan det sjå ut til at biologiske medikament, irekna IL-1 hemjing, har ein viss effekt. Vidare veit vi at god smertelindring reduserer fatigue.

Sjølv om kondisjonstrening er vanskeleg å gjennomføre på pasientane på grunn av symptombletet, er det vist at dette har positiv effekt. Styrtetrening ser ikkje ut til å verke. Kva type biologiske mekanismar som er i spel her, veit vi ikkje. Kognitiv åtferdsterapi verkar på folk som har utvikla varige og lite føremålstenlege mestringsstrategiar for fatigue.

Uansett er dette eit klinisk kunnskapsfelt som er i kjapp utvikling. Ikkje minst allmennmedisinarane bør følgje godt med i timen her. Det er slett ikkje alltid at det er så mykje meir å hente ved å sende pasienten vidare til spesialisthelsetenesta. Men om ein skal ta ansvar for pasienten i allmennpraksis, bør ein vite kor kunnskapsfronten står i dag.

REFERANSAR

1. Nylenna M. Medisinsk ordbok. 8. utgave. Oslo: Kunnskapsforlaget, 2017.
2. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurol* 1996; 9: 456–60.
3. Mengshoel AM, Norheim KB, Omdal R. Primary Sjögren's syndrome - Fatigue is an everpresent, fluctuating and uncontrollable lack of energy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1227–32.
4. Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K, et al. Fatigue in newly diagnosed inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 725–30.
5. Morgan S, Henderson KM, Tapley A, et al. Investigation of fatigue by Australian general practice registrars: a cross-sectional study. *J Prim health Care* 2015; 7: 109–16.
6. Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO, et al. Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted County, Minnesota, as estimated using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1145–52.
7. Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003; 14: 1530–6.
8. Dantzer R, Heijnen C, Kavelaars A, Laye S, Capuron L. The Neuroimmune Basis of Fatigue. *Trends in neurosciences*. 2014; 37(1): 39–46. doi:10.1016/j.tins.2013.10.003.
9. Bårdsen K, Nilsen MM, Kvaløy JT, Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Heat shock proteins and chronic fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Innate Immunity*. 2016; 22 (3): 162–167. doi: 10.1177/1753425916633236.
10. Omdal R, Gunnarsson R. The effect of interleukin-1 blockade on fatigue in rheumatoid arthritis – a pilot study. *Rheumatol Int*. 2004; 25: 481–4.
11. Norheim, KB, Harboe E, Gøransson LG, Omdal R. Interleukin-1 Inhibition and Fatigue in Primary Sjögren's Syndrome – a Double Blind, Randomised Clinical Trial *PloS One* 2012; 7(1): e30123. doi:10.1371/journal.pone.0030123. Epub 2012 Jan 10. PMID: 22253903.

■ EVJEGUTEN@GMAIL.COM
 ■ GEIR.SVERRE.BRAUT@SUS.NO