

**Kliniska, radiologiska och immunologiska fynd vid ME/CFS,
andra smärttillstånd eller utmattning.**

Björn Bragée

Karolinska institutet Institutionen för Neurobiologi, Vårdvetenskap och Samhälle, NVS

ME-Center, Karlavägen 100, 115 26 Stockholm

Författaren är leg läkare, specialist i smärtlindring, specialist i anestesi och intensivvård,
verksam vid ME-Center, samt doktorand vid NVS.

Handledare är leg.läkare, Med. Dr Bo Christer Bertilson, NVS

Sammanfattning

ME/CFS är en kriterie-sjukdom med neurologisk ICD-beteckning G93.3.[1] Den kännetecknas av svår utmattning/trötthet som förvärras redan av lätt ansträngning, andra kardinalsymptom är utbredd smärta och neurologisk påverkan. Orsaken är okänd, förekomsten osäker och därav är behandlingsalternativen få och symtomorienterade. I föreliggande projekt skall kliniska fynd, anamnes och undersökningar beskrivas retrospektivt för stora grupper av patienter med ME/CFS, andra långvariga utbredda smärttillstånd och utmattning (MERET-projektet). Huvudhypotesen är att ME/CFS hos en betydande del av patienterna kan förklaras av posttraumatisk eller annan dysfunktion i kranio-cervikala området/halsryggen som därigenom kan orsaka stort flöde av cerebrospinalvätska med åtföljande förhöjt intrakraniellt tryck och immunologisk reaktion i centrala nervsystemet.. Vi vill också undersöka om den förekommande smärtan är huvudsakligen neuropatisk eller nociplastisk utifrån fynd vid kroppsundersökning, MR och besvärskartor som visat sig ha relevans i diagnostiken [2]. Heffez och andra har i en studie visat att sådana samband kan finnas vid sjukdomen fibromyalgi, som har stor samkorrelation med ME/CFS[3]. EDS Projektet är en del av doktorandarbete vid Karolinska Institutet.

Nyckelord: ME/CFS, smärta, utmattning, CSF, cerebrospinalvätska, interoception

Projektet genomförs vid ME-Center, en mottagning som på uppdrag av Stockholms Läns Landsting bedömer, utreder och behandlar patienter som remitteras för detta av läkare, företrädesvis i primärvården. Mottagningen är en enhet inom Bragée Kliniker som också på uppdrag av Stockholms Läns Landsting bedriver rehabilitering vid svår och komplex smärta samt svåra utmattningssyndrom. Regelbunden insamling av enkätsvar, laboratoriefynd och radiologiska utredningar har genomförts vid enheterna sedan flera år. Intresset från uppdragsgivare, patientföreträdare och myndigheter har varit stort för att systematiskt redovisa bakgrund och iakttagelser och har också ålagts enheterna då verksamheterna är nya, patientgrupperna stora och sjukdomstillstånden medför stora personliga och samhälleliga konsekvenser i form av lidande, sjukfrånvaro och nedsatt funktion hos patienterna.

Bakgrund

Myalgisk Encefalomyelit/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) är ett sjukdomstillstånd som definieras utifrån kriterier, vilka varierat över tiden, men som nu vanligen definieras med de så kallade Canadakriterierna. Dessa anger att tillståndet kan fastslås i frånvaro av annan förklarande sjukdom om ett antal symtom föreligger. [4] Obligat är uttalad utmattning/trötthet som försämras påtagligt av även mindre ansträngning, smärta och sömnstörning. Därtill skall tillståndet varat mer än sex månader och vara förenat med symtom från nervsystemet och kognition, samt manifestationer från minst två av autonoma, neuroendokrina eller immunologiska kategorier. Internationellt har prevalensen angetts vara 0,2- 0,4 procent, med övervikt för kvinnor. [5] [6] [7] Uppgift om prevalens i Sverige saknas.

ME/CFS finns beskrivet sedan 1960-talet men har fått ökad uppmärksamhet världen över de senaste åren. Ett antal uppmärksammade suicid hos patienter med ME/CSF, vilka beskrivit vanmakten inför en diagnos utan känd orsak, vedertagen behandling och med osäker eller

dyster prognos, har bidragit till ökad förståelse för sjukdomens tyngd. Ingen annan större patientgrupp har lägre livskvalitet.[8] Prevalensen sjukfrånvaro och förtidspensionering är också mycket hög. [9] Efterfrågan på kunskap om bakomliggande sjukdomsorsak och effektiv behandling följdaktligen stor inte bara bland patienter och vårdgivare utan också hos huvudman, patientföreträdare, försäkringskassa, socialstyrelsen och andra myndigheter.

Patofysiologin bakom ME-syndrom är oklar. Biomarkörer saknas för diagnos och eftersom det inte råder konsensus om etiologi blir differentialdiagnostiken viktig, de kriterier som ingår i syndromet är i de flesta fall subjektiva och därtill vanliga vid flera olika medicinska tillstånd som fibromyalgi, nackskador, hjärtsvikt, stressutlöst sjukdom eller psykiatrisk diagnos som utmattningssyndrom eller depression. Neuropatiska fynd påträffas frekvent i utredning av patienter med ME/CFS . [1] Forskningen kring ME/CFS är dock förhållandevis eftersatt. Omkring 7000 vetenskapliga artiklar är publicerade, flertalet har studerat infektions- och immunologiska fynd. Endast en artikel belyser ett möjligt samband mellan ME/CFS och påverkan av centrala nervsystemet (CNS) efter skada i halsryggen. [10] Samband mellan ryggskada och ME/CFS-liknande tillstånd finns rapporterat i ett par studier. [11] [12]

På Bragée ME-center har vi vid genomgång av data från patienter med misstänkt ME/CSF under cirka ett års verksamhet konstaterat att fynd som indikerar påverkan i det centrala nervsystemet är mycket vanliga. Vi vill därför i detta projekt vetenskapligt kartlägga i vilken utsträckning fynd talande för central nervpåverkan förekommer hos patienter med diagnosen ME/CSF respektive hos patienter med annan långvarig utbredd smärta. Kartläggningen ska ske genom sammanställning av fynd från enkäter, klinisk kroppsundersökning, laboratorieprover och granskning av MR halsrygg och hjärna av över 200 patienter som

besökt specialistkliniken och fått diagnosen ME/CSF respektive ett motsvarande antal patienter med annan långvarig utbredd smärta som också besökt specialistkliniken.

Bragée ME-center är en av endast tre specialitenheter i Sverige som har landstingens uppdrag att möta remitterade patienter med misstänkt ME/CSF. ME-center genomför nu cirka 80 nya bedömningar per månad, vilket samtidigt som Bragée klinikerna har jämförande data från andra patienter med andra långvariga och utbredda smärttillstånd, medför ett för Sverige och världen unikt underlag för forskning/utvärdering.

Hypotes

Huvudhypotesen är att ME/CFS hos en betydande del av patienterna kan förklaras av posttraumatisk eller annan dysfunktion i kranio-cervikala området, som kan leda till stört flöde av cerebrospinalvätska med åtföljande förhöjt intrakraniellt tryck och immunologisk reaktion i centrala nervsystemet.

Frågeställningar

Avseende patienter som på Bragée klinkerna erhållit diagnosen ME/CFS respektive fibromyalgi eller utmattning.

1. Hur stor andel har på MR halsrygg och/eller hjärna fynd avseende följande?
 - a. Tonsillektomi
 - b. Förekomst av förträngning i halsryggen
 - c. Förhöjt intrakraniellt tryck mätt utifrån optikusnervens diameter
2. Föreligger skillnad i förekomst av fynd i fråga 1 mellan patienter med respektive utan H-EDS/EDS?
3. Vilken inter-bedömar reliabilitet föreligger vid bedömning av förekomst av fynd i fråga 1.
4. Vilken överensstämmelse föreligger mellan diagnosticering av nervpåverkan på besvärsteckningar och vid magnetkameraundersökning av halsryggen och hjärna?
5. Finns tecken på påverkan av autonoma nervsystemet vid kroppsundersökning, mätning av svettning, pulsfrekvens, temperatur och hjärtaktivitet vid vila, stress och lägesförändring?

Population

Denna studie avser att beskriva retrospektiva fynd i klinikens hittillsvarande och patientkohorter, där i skrivande stund cirka 290 patienter fått diagnosen ME/CFS fastställd sedan ME-Centers start år 2017.

Fynd skall jämföras med patienter som bedömts vid kliniken för andra sjukdomar, denna patientkohort innefattar omkring 4000 patienter med svåra och komplexa långvariga smärtor som fibromyalgi eller svåra utmattningssyndrom med eller utan samsjuklighet.

Således finns två huvudkohorter med undergrupper för retrospektiv beskrivning

- Patienter remitterade för utredning och bedömning av ME/CFS 2017-2020
- Patienter remitterade för utredning av svår långvarig smärta och eller utmattning. 2002-2020
- Studien skall fortsätta under två år, och innefattar nyttillkomna patienter under denna tid.

Bragée ME-center erhåller, per månad, cirka 80 nya remitterade patienter för bedömning av ME/CFS. Ett flertal får diagnosen verifierad, då remisskrav väsentligen skärpts sedan september 2018. Remisskraven innefattar både differentialdiagnostisk utredning och kriterierelaterad bedömning med trolig ME/CFS-diagnos. Vilka prover och undersökningar som skall ingå är angivna i remisskraven, och allmänt tillgängligt på landstingets anvisning för primärvård, <http://www.viss.nu>

Bragée ME-center erhåller också, per månad, 100-120 patienter remitterade för långvarig, komplex smärta och eller svårare utmattningssyndrom.

Uppföljning sker för patienter med smärta/utmattning i samband med avslutad rehabilitering, och ett år därefter. Uppföljning sker för patienter med ME/CFS sex månader

och ett år efter diagnos, och därefter årligen. Uppföljningen beskrivs nedan och består av nya enkäter.

Patienter med fibromyalgi M797 och utmattningssyndrom F438 skall ha diagnosen säkerställd genom att uppfylla ACR kriterier för fibromyalgi, resp ha minst 4,47 på Shirom Melamed burned out questionnaire, genomgått rehabilitering vid kliniken och deltagit i ett årsuppföljning samt givit skriftligt samtycke i samband med nybesök. Man skall ej heller ha det för ME/CFS typiska symtomet Post Exertional Malaise och skall ha genomgått MR Hjärna. Om antalet överstiger 40 i respektive grupp randomiseras detta antal i varje grupp.

Material och metod

Det material som skall redovisas innefattar, men är inte nödvändigtvis fullständigt tillgängligt för varje studerad patient:

- Sedvanliga journaluppgifter med bland annat resultat av kroppsundersökning, vikt, längd, kön, ålder, övriga sjukdomar, diagnos och sjukdomshistoria som kan redovisas på gruppnivå utan att röja patientens identitet.
- Kroppsundersökning av undersökande läkare och leg fysioterapeut.
- Laboratorieundersökningar som gjorts i utredningen och innefattar
 - a. Blodstatus med Hb, B-LPK
 - b. Inflammationsundersökningar som SR,CRP, Transferrin
 - c. Endokrina undersökningar som TSH, T3, T4, TRAK, B(S)-glukos, Hba1C, S-Folat, S-Ca2, S-Kortisol (morgonvärde)
 - d. Lever och njurstatus som S-ASAT, S-ALAT, S-GT, S-CDT, S-Kreatinin, U-sticka
 - e. Immunologiskt status som IgG, IgA, IgM,
 - f. Infektionsstatus som förekomst av serologi för EBV, CMV, Borrelia, Hepatit B,C, HIV

- g. Övriga riktade prover
- Kliniska undersökningar utförda vid enheterna
 - a. Kvantitativ undersökning av smärtrösklar, KST, enligt protokoll från American College of Rheumatology. [13] Denna är gjord för i princip alla patienter i båda kohorter
 - b. Kvantitativ undersökning av känsel och smärtrösklar för kyla, värme, vibration, QST, Quantitative Sensory Testing, med validerad elektronisk utrustning (Thermotest). Denna är gjord framför allt vid misstanke och neuropatisk smärta
 - c. Gångtest enligt Cooper, 6 minuter på gångband, denna är gjord på flertalet i båda kohorter
 - d. Termografi med medicinsk elektronisk värmekamera. Denna är gjord på ett stort antal patienter i ME-kohorten
 - e. Tilt test med elektronisk tippbräda vilket innebär 80 grader uppåtresning från liggande under samtidig registrering av blodtryck och puls, Denna är endast gjort på patienter i ME-kohorten
 - f. Psykofysisk Stress Profil, PSP, a.m. prof Bo von Scheele, med standardiserat protokoll där hjärtfrekvens, GalvanoSympatiskReflex (svettning), andningsfrekvens, fingertemperatur, PCO₂ i utandningsluft mätes under mild verbal stress och olika typer av avslappning. Denna är gjord i båda kohorter.
- Granskning av genomgången magnetkameraundersökning av hjärna eller halsryggryggrad, utförd på klinisk indikation och eventuell efterföljande ny bedömning av oberoende bedömare. Undersökningar är gjorda på flertalet

patienter i ME-kohort och stor andel patienter i smärt/utmattningskohorten.

Granskning avser:

- a. Förekomst av ospecifika vitsubstansförändringar, vilket anges som vanligt fynd vid ME/CFS
 - b. Förhållanden i kranio-cervicala övergången, med mätning av lillhjärnstonsillers läge i förhållanden till Mc Rae linjen
 - c. Mätning av opticusnervens vidd i förhållande till ögonglobens diameter som ett möjligt mått på förhöjt intrakraniellt tryck
 - d. Mätning av ev förträngning av subarachnoidalrummet cervikalt.
- Redovisning av enkätundersökningar
 - a. Frågeformulär som ingår i Nationellt register för Smärtrehabilitering, NRS
 - i. NRS inledande bakgrundsfrågor, genomfört i båda kohorter
 - ii. SF-36 eller RAND-36, genomfört i båda kohorter
 - iii. EQ-5D (EuroQol 5-dimension) genomfört i båda kohorter
 - iv. MPI, (Multidimensional Pain Inventory) genomfört i båda kohorter
 - v. HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale, genomfört i båda kohorter
 - b. Canadakriterierna, genomfört i ME-kohorten
 - c. ME-symtomfrågeformulär, genomfört i ME-kohorten
 - d. Klinikens frågeformulär, genomfört i båda kohorter med något olika utförande. Inkluderar smärt-skiss.
 - e. Örebro Muskuloskeletal Pain Questionnaire genomfört i båda kohorter
 - f. Frågeformulär om Autonoma Symtom genomfört i båda kohorter

- g. MAIA, Multidimensionell bedömning av interoceptiv medvetenhet
 - h. Fatigue Severity Scale, svensk version
 - i. Shirom Melamed Burned Out Questionnaire
 - j. PIPS Psychological Inflexibility in Pain Scale [14]
- Bedömning av smärt- och besvärssritningar enligt olika metoder.

En besvärsteckning kan vara mer ändamålsenlig för att identifiera besvärsgivande strukturer eftersom den kan registrera symtom på nervpåverkan.

 - MR bilder av hjärna och halsrygg på patienter som utreds för ME/CFS

bedömda av specialistkompetent radiolog och läkare vid ME-Center. Skälet till att vi avser bedöma MR hjärna och halsrygg är att vi noterat en mycket hög andel patienter med sannolikt posttraumatiska förändringar i halsryggen och/eller kraniocervikala övergången vilket medfört trånga förhållanden och ibland Chiari 1 eller lillhjärnsectopi. Efterbedömningen av MR-bilder görs avseende förekomst av förträngning eller annan onormal förändring i området. Särskilt mäts lillhjärnstonsillernas läge i förhållande till linjen mellan Foramen Monrois främre och bakre begränsning (Mc Rae linjen), samt area av mest rumsinskränkta område i halsrygg. Rumsinskränkning och/ eller instabilitet i halsryggen och/eller kraniocervikala övergången kan medföra störning av det cerebrospinala flödet och förhöjt intrakraniellt tryck (REF) vilket nyligen visat sig kunna åtgärdas kirurgiskt (REF).

 - Invasiv mätning av intrakraniellt tryck planeras till särskild studie. Förhöjt intrakraniellt tryck har i flera studier visat sig vara associerat med opticusnervens vidd mätt med ultraljud eller särskild granskning av

magnetkamera. [15] [16] I vår studie granskas opticusnervens vidd 3 mm bakom utträdet ur ögongloben liksom vidden av ögongloben samt kroppsvikt.

Uppföljning

Patienter remitterade för smärta och eller utmattning tillställs vid avslutad behandling och ett år efter behandlingen frågeformulär enligt NRS (se ovan) till vilken kliniken är ansluten. De uppmanas att sända in detta i bifogat svarskuvert eller vid besök på kliniken.

Patienter remitterade för ME/CFS och där diagnosen fastställts tillställs RAND-36 och EQ5D 6 månader och 12 månader efter fastställd diagnos, och uppmanas att sända in detta i bifogat svarskuvert eller vid besök på kliniken.

Etiska aspekter

Vid en retrospektiv undersökning av detta slag vill vi först och främst minimera möjligheten att identifiera enskilda patienter i redovisningen, då hälsouppgifter är känsliga. Ingen patient redovisas enskilt, utan detta sker på gruppnivå så att det inte är möjligt att utröna vem uppgifterna avser. Databasen är krypterad och använder inte identifierbara uppgifter annat än i nyckelfil som är särskilt skyddad.

Alla procedurer, enkäter och undersökningar är motiverade och utförda på klinisk indikation utifrån de riktlinjer som finns för tillstånden. Undersökningarna ingår i noggrann rutinvård avseende dessa för att göra optimal utredning och behandling.

Alla patienter/försökspersoner har inför bedömning vid kliniken muntligt och skriftligt samtyckt till att lämnade uppgifter kan användas i forskning på gruppnivå avidentifierbart på individnivå. Patienter har erbjudits att ställa frågor och diskutera sådan redovisning. De som inte lämnat samtycke kommer att inte att ingå i studier, vilket jämte

patienter med skyddad identitet som inte heller ingår i studien, utgör cirka 3 procent av alla bedömda patienter.

Dataskydd i studierna

Data förvaras dels journalsystemen Medidoc till 1 oktober 2015, och därefter i journalsystemet Take Care vilka system är allmänt använda och godkända i vården, dels i NRS databank, dels i en vid kliniken skyddad sådan forskningsdatabank där inloggning ej är möjlig annat är för av huvudadministratör godkända forskningsläkare, där SIHTS identifiering är nödvändig för tillkomst till journalsystem. Denna genomgår daglig backup och tillgång är begränsad till endast dem som deltar i forskning, eller har delegation för att skydda teknik. Kliniken är ISO-9000 och ISO-14001 certifierad och följer landstingets och GDPR regelverk samt har särskild kvalitetssäkrad IT-konsult som tillser backup och uppdaterade skydd. Varje försöksperson erbjuds att spärra sina uppgifter med tillkomst endast för läkare och berörd personal vid ME-Center.

Redovisning av studierna

Fynd från studierna planeras att presenteras i flera artiklar i vetenskapliga tidskrifter med kollegial granskning, och offentliggöras på vedertaget sätt populärvetenskapligt och i föredrag/seminarier.

Klinisk nytta av studierna

Genom att belägga vilka kliniska fynd som är vanliga eller särskiljande för sjukdomen ME/CFS kan nya rön bidra till kausaldiagnostik och relevans av provtagningar och undersökningar som i första hand kan göras i primärvård. Vi avser presentera kartläggning av

ME-specifika fynd eller kombinationer av fynd i den kliniska undersökningen,. Tidigare har diagnostik av ME/CFS ofta varit sen och osäker och de patienter som hittills bedömts vid mottagningen har i genomsnitt tio års tid från symtomdebut till definitiv diagnos. Om vår hypotes om samband mellan ME/CFS och utrymmesinskränkning i centrala nervsystemet som kan orsaka störning av det cerebrospinala flödet styrks av kartläggningen kommer utrednings och behandlingsrekommendationer att behöva revideras och kompletteras med mer riktad behandling mot grundorsaker till sjukdomen.

Referenser

1. Friedberg Fred, B.L., Basted Alison, Davenport Todd, Friedman Kenneth, Gurwitt Alan, Jason, Leonard, Lapp Charles, Stevens Stace, Underhill Rosemary, Vallings Rosamnd, *ME/CFS: A primer for Clinical Practioners -IACFSME*. 2014.
2. Bertilson, B.C., et al., *Assessment of nerve involvement in the lumbar spine: agreement between magnetic resonance imaging, physical examination and pain drawing findings*. BMC Musculoskelet Disord, 2010. **11**: p. 202.
3. Heffez, D.S., et al., *Clinical evidence for cervical myelopathy due to Chiari malformation and spinal stenosis in a non-randomized group of patients with the diagnosis of fibromyalgia*. Eur Spine J, 2004. **13**(6): p. 516-23.
4. Carruthers, B.M., et al., *Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria*. J Intern Med, 2011. **270**(4): p. 327-38.
5. Jason, L.A., et al., *CFS prevalence and risk factors over time*. J Health Psychol, 2011. **16**(3): p. 445-56.
6. Reyes, M., et al., *Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas*. Arch Intern Med, 2003. **163**(13): p. 1530-6.
7. Nacul, L.C., et al., *Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care*. BMC Med, 2011. **9**: p. 91.
8. Falk Hvidberg, M., et al., *The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0132421.
9. Ljungar, I.H., S. Wernegren, H., *Slutrapport från ME/CFS projektet Danderyds Sjukhus*. 2013.
10. Rowe, P.C., et al., *Improvement of severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptoms following surgical treatment of cervical spinal stenosis*. J Transl Med, 2018. **16**(1): p. 21.
11. Freeman, M.D., et al., *A case-control study of cerebellar tonsillar ectopia (Chiari) and head/neck trauma (whiplash)*. Brain Inj, 2010. **24**(7-8): p. 988-94.
12. Buskila, D., et al., *Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury. A controlled study of 161 cases of traumatic injury*. Arthritis Rheum, 1997. **40**(3): p. 446-52.
13. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee*. Arthritis Rheum, 1990. **33**(2): p. 160-72.
14. Wicksell, R.K., et al., *The Psychological Inflexibility in Pain Scale (PIPS)--statistical properties and model fit of an instrument to assess change processes in pain related disability*. Eur J Pain, 2010. **14**(7): p. 771 e1-14.
15. Kimberly, H.H. and V.E. Noble, *Using MRI of the optic nerve sheath to detect elevated intracranial pressure*. Crit Care, 2008. **12**(5): p. 181.
16. Dubourg, J., et al., *Individual patient data systematic review and meta-analysis of optic nerve sheath diameter ultrasonography for detecting raised intracranial pressure: protocol of the ONSD research group*. Syst Rev, 2013. **2**: p. 62.