

Biologiske mekanismer for fatigue



Katrine Brække Norheim
Overlege/PhD
Stavanger Universitetssjukehus

Disposisjon

- Generelt om fatigue
 - Definisjon
 - Måling
 - Forekomst
 - Konsekvenser
 - Årsaker
- Biologiske mekanismer for fatigue
 - Cytokiner og sykdomsadferd
 - Genetikk og epigenetikk

Definisjon fatigue

”En overveldende følelse av utmattelse, manglende energi og tretthet”

Eller enklere: ”Sykelig tretthet”

Hva er fatigue?

- Voldsom utmattelse
- Annerledes enn trøtthet/utmattelse hos friske
- Hjelper ofte ikke med søvn/hvile
- Subjektiv og uspesifikk opplevelse
- Kan deles inn i mental fatigue (utmattet i hodet eller «hjernetåke») og perifer fatigue (utmattet i kroppen)

Kan vi måle fatigue?



Hvordan måles fatigue?

- Spørreskjema eller spørsmål er best
 - For eksempel en VAS skala fra 0-100
- Objektive målinger (for eksempel søvnighet, konsentrasjon, antall skritt) stemmer ofte dårlig med pasientenes opplevelse av fatigue

Fatigue forekommer bla ved

- Smerte
- Blodmangel
- Lavt stoffskifte
- Kreftsykdom
- Reumatiske sykdommer
- Depresjon\ psykiske lidelser
- Etter virusinfeksjoner (CFS/ME)
- Nevrologiske sykdommer
- Søvnforstyrrelser
- Dårlig form
- Utbrent, for mye å gjøre



Forekomst av fatigue

- 22% i vanlig allmennpraksis
- 70% i en studie av norske pasienter sykemeldt grunnet kronisk lumbal smerte
- 50-90% av pasienter med kroniske inflammatoriske sykdommer
- Insidens CFS/ME 25,8/100 000 i Norge



Loge JH, et al, J Psychosom Res 1998
Snekkevik et al, Pain Medicine 2014
Bakken I et al, BMC Medical 2014

Konsekvenser av fatigue

- Sykemelding og arbeidsuførhet
- Konflikter
- Sosial tilbaketrekning
- Høye kostnader for pasienten og samfunnet

Årsaker til fatigue

- Psykososiale forhold
- Smerte
- Depresjon
- Søvnforstyrrelser

- Autonom dysfunksjon
- Neuroendokrine forstyrrelser
- Inflammasjon
 - *Sickness behaviour*
 - *Genetikk/epigenetikk*



Autonom dysfunksjon

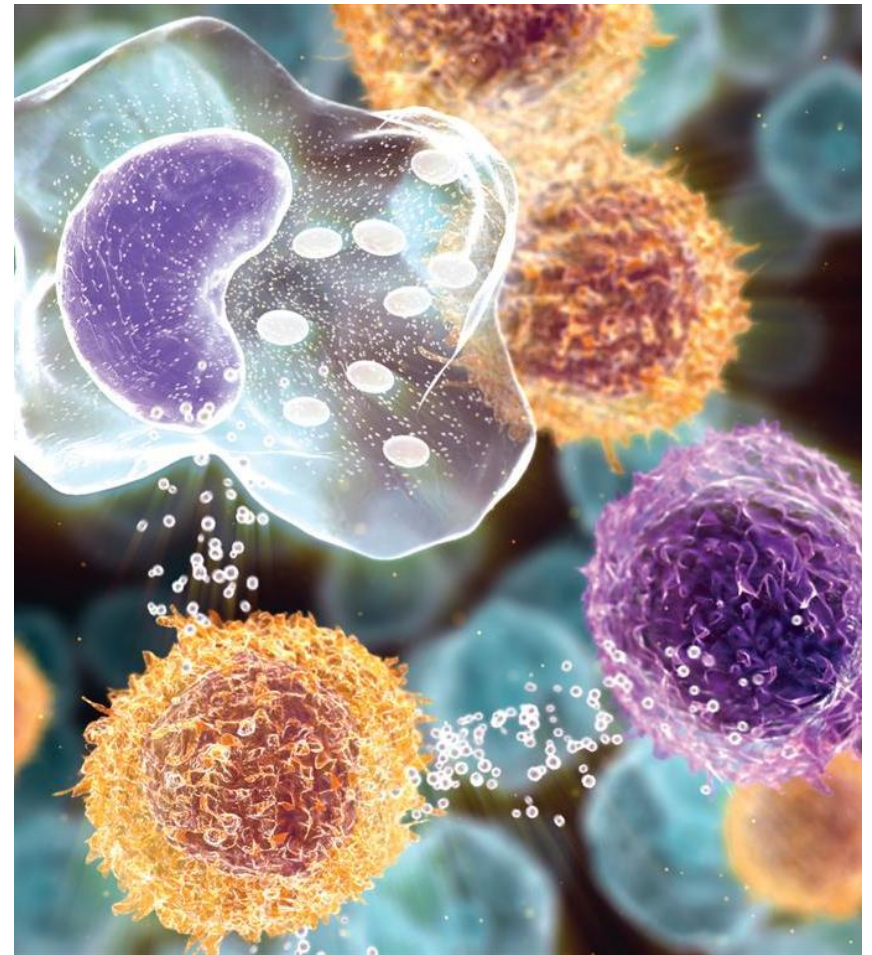
- Økt sympatikus-aktivitet hos ungdom med CFS/ME
 - Ikke effekt på fatigue av klonidipin
- Både sympatikus og parasympatikus dysfunksjon er assosiert med fatigue ved primært Sjögren`s syndrom

Neuroendokrine forstyrrelser

- Kortisol mest undersøkt
 - Ikke effekt på fatigue ved behandling med steroider ved CFS/ME eller revmatiske sykdommer
- Serotonin og dihydroepiandosteron (DHEA)
 - Ikke effekt på fatigue ved behandling med DHEA i primært Sjögren`s syndrom
 - Fatigue er et av elementene ved depresjon som responderer dårligst på antidepressiv behandling

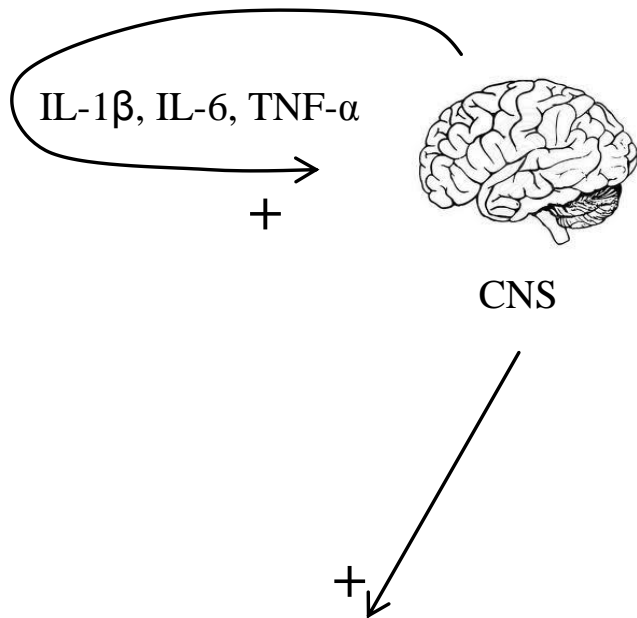
Sickness behaviour

- Cytokiner er signalsubstanser som hovedsakelig skilles ut av immuncellene
 - Pro-inflammatoriske og anti-inflammatoriske
 - Fører til feber, stigning i CRP og andre akutt fase proteiner
- Cytokinene fungerer i nettverk og har kort halveringstid



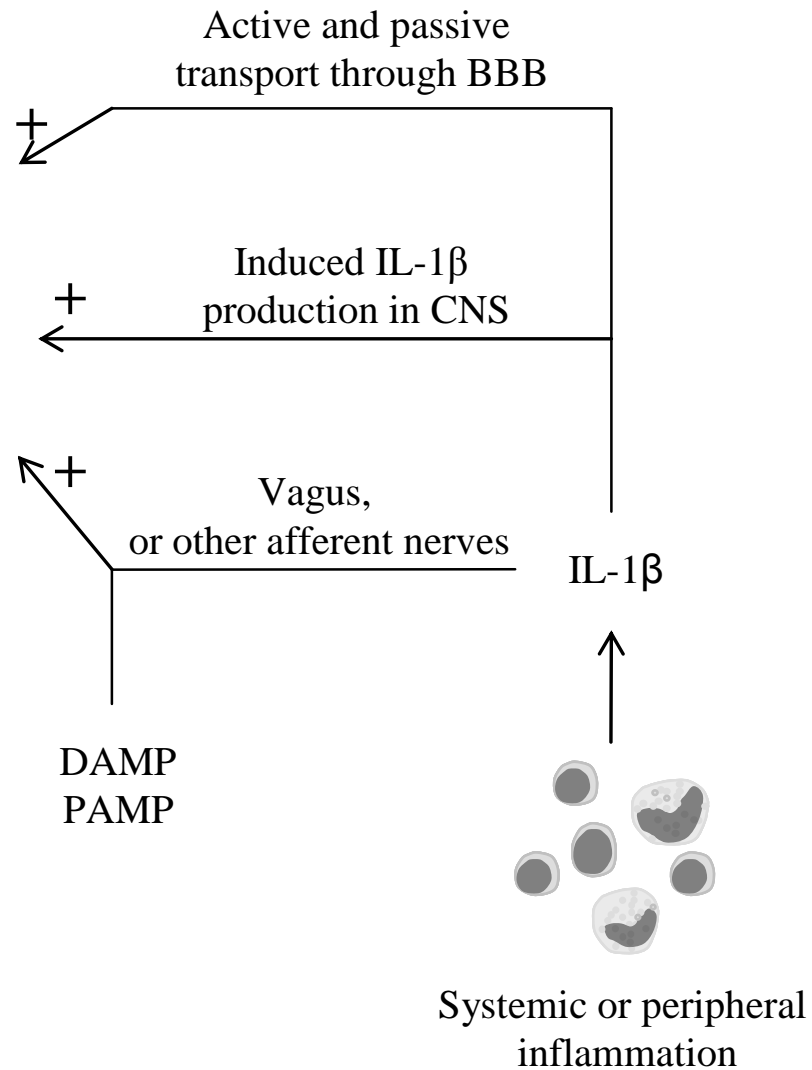
Sickness behaviour

- *Sickness behaviour* er en adferd som preges av sosial tilbaketrekning, nedsatt matinntak og økt søvnbehov
 - Forekommer ved inflammasjon og ved injeksjon av pro-inflammatoriske cytokiner hos dyr og mennesker
 - Fatigue er en del av den naturlige sykdomsadferden ved kronisk inflammasjon
- Hensiktsmessig ved kortvarig betennelse (for eksempel influensa)
 - Uheldig ved langvarig inflammatorisk sykdom



Sickness behavior

- **Fatigue**
- Reduced social activity
- Reduced appetite

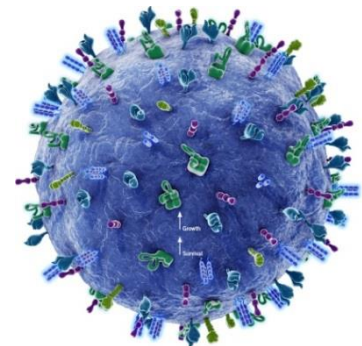


Sickness behaviour

- Fatigue er en del av sykdomsadferden hos pasienter med kronisk inflammasjon
 - Revmatoid artritt, lupus, primært Sjøgren`s syndrom
 - Kreft
 - Inflammatorisk tarmsykdom?
 - CFS/ME?
- Hjelper immundempende behandling mot fatigue?

Behandling

- Tradisjonelle immundempende medikamenter hjelper ikke mot fatigue
- Biologiske medikamenter er medikamenter som påvirker en enkelt bestanddel i immunsystemet (feks ett cytokin)
- God effekt av biologiske medikamenter på fatigue
 - Revmatiske sykdommer
 - CFS/ME?

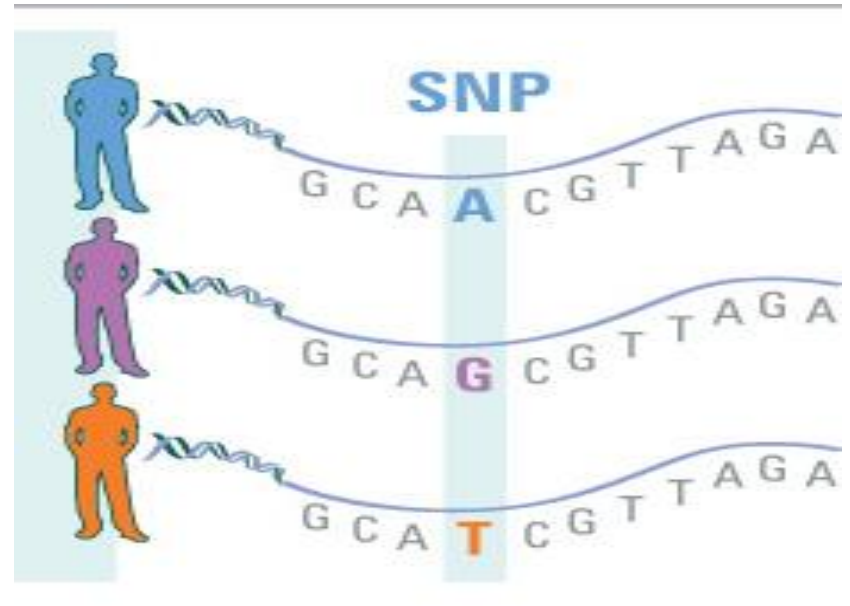


Genetikk

- Hvorfor får noen individer mer fatigue enn andre med tilsynelatende samme grad av inflammasjon?
 - Genetiske og epigenetiske forhold

Genetikk

- Alle mennesker har samme gener men med ørsmå forskjeller
 - Kalles polymorfismer
 - Single basepair polymorphisms (SNP) årsak til ulikheter mellom individer men kan også føre til sykdom
- Foreløpig få studier på SNP og fatigue
 - Primært Sjøgren`s syndrom
 - Brystkreft?
 - CFS/ME?



Norheim KB et al. Rheumatology 2012
Bower JE et al. J Clin Oncol 2013
Reinertsen et al. Brain Behav imm 2011
Carlo-Stella et al. Clin Exp Rheumatol 2006

Epigenetik

Endringer i DNA som ikke endrer den genetiske koden

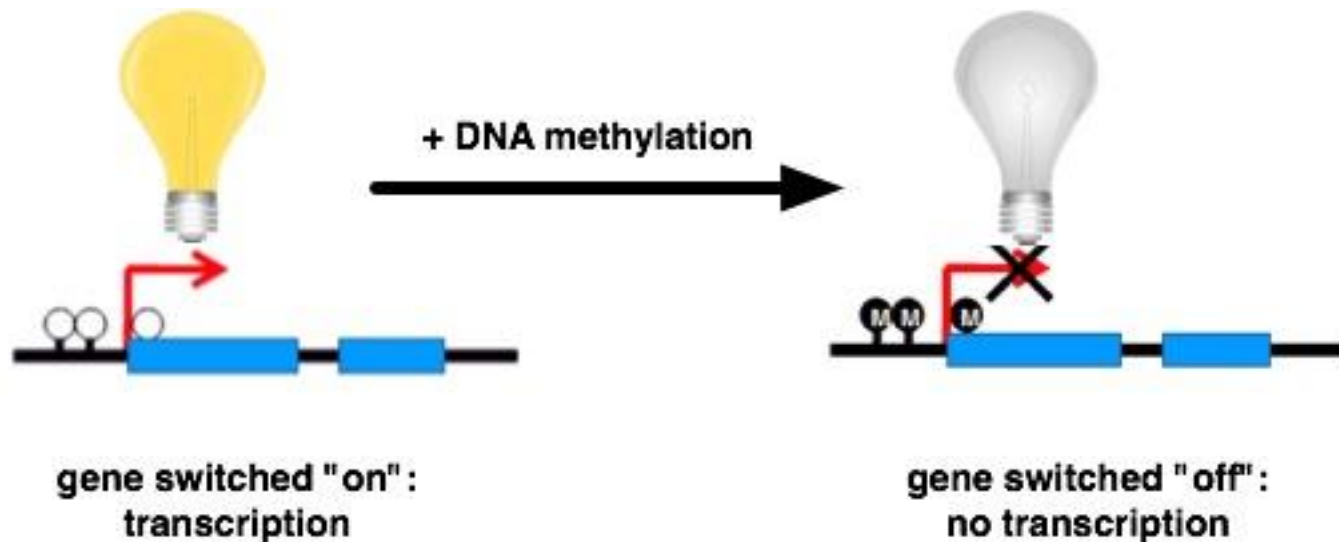


figure 1: Transcriptional silencing of gene promoters via DNA methylation

Epigenetikk

- Epigenetiske forandringer har betydning for endelig differensiering av celler
 - Avhengig av ytre og indre miljø
- Assosiert med fatigue i brystkreft og CFS/ME
 - Trolig av betydning for fatigue ved andre tilstander

Oppsummering

- Fatigue er sykkelig trøtthet
 - Subjektiv opplevelse
 - Hjelper ikke med søvn/hvile
- Det er en rekke årsaker til fatigue, hvorav depresjon trolig er den viktigste
- Noen pasienter har en «inflammatorisk» fatigue, knyttet til cytokinaktivering, spesielle genvarianter og epigenetikk
- For disse pasientene kan biologisk behandling føre til en reduksjon i fatigue