

Hormonelle endringer hos ungdom med kronisk utmattelsessyndrom



Prosjektoppgave ved Universitetet i Oslo, Medisinske fakultet

Skrevet av stud.med. Kari Kittang Solhjell

Veileder: Dr. med. Vegard Bruun Wyller, Barneklubben

Rikshospitalet-Radiumhospitalet

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Innledning	4
Problemstilling	7
Normalfysiologi for hormonene	7
Materiale og metoder	11
Resultater	13
Diskusjon	15
Konklusjon	17
Litteraturhenvisninger	18

Abstract

This study explored hormonal differences in 67 adolescents with chronic fatigue syndrome (CFS) compared with 55 healthy controls. CFS can cause severe reduction in quality of life among patients, yet the pathophysiology of CFS remains uncertain. Lately, it has been proposed that CFS is a result of dysfunction of brain stem areas controlling endocrine and autonomic effector systems, possibly reflecting a state of permanent stress responses or sustained arousal. If this is true, one would expect to find changes in endocrine axes, especially those affected by the autonomic nervous system, including renin and ADH.

Among patients, antidiuretic hormone (ADH) was significantly decreased ($p=0,000$), while osmolality and renin was significantly increased ($p=0,000$ and $p=0,001$). To our knowledge, these findings are novel. Increased renin may be a result of increased sympathetic nervous cell activity. Decreased ADH synthesis has previously been reported in rats exposed to chronic stress. Together these findings support a theory of central dysregulation, possibly reflecting a state of sustained arousal, as the pathophysiology behind CFS. The cause of increased osmolality is uncertain, but could be secondary to decreased ADH or a result of altered set-point for osmolality regulation. Further studies in this field is warranted.

Innledning

Kronisk utmattelsessyndrom (CFS), også kalt myalgisk encefalopati (ME), har de siste årene vært gjenstand for stor diskusjon blant forskere, helsepersonell og pasienter hva gjelder temaer som årsak og behandling. Det er en sykdom som karakteriseres av vedvarende og abnorm utmattelse. Utmattelsen resulterer i hemming av dagliglivets funksjoner og må ifølge de fleste definisjoner være av minimum 6 måneders varighet.

I dag er den mest anerkjente definisjonen den som ble utarbeidet av US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) i 1994.¹ Den har følgende kriterier^{2,3}

Hovedkriterier (pasienten må ha alle):

Vedvarende eller tilbakevendende utmattelse som har vart mer enn 6 påfølgende måneder

Utmattelsen påvirker i betydelig grad daglig aktivitet

Utmattelsen kan ikke forklares ved pågående somatisk eller psykiatrisk tilstand

Utmattelsen er nyoppstått eller har en klar begynnelse

Utmattelsen er ikke et resultat av pågående anstrengelse

Tilleggs-kriterier (pasienten må ha minst 4):*

Svekkelse av nærhukommelse eller konsentrasjonsvansker

Sår hals

Ømme cervicale og/eller aksillære lymfeknuter

Muskelsmerter

Smerter i flere ledd uten rødhet eller hevelse

Hodesmerter av ny type

Ikke-gjenoppfriskende søvn

Anstrengelsesutløst sykdomsfølelse som varer mer enn 24 timer

* Alle tilleggskriterier må ha vedvart eller vært tilbakevendende over en periode på 6 påfølgende måneder eller mer, og de må ikke ha forekommet før utmattelsen oppstod.

Når det gjelder prevalensen av CFS finnes det dessverre få gode epidemiologiske studier, særlig når det gjelder barn og ungdom. Lloyd et al.⁴ fant en prevalens på 5.5/100 000 hos barn fra 0-9 år og 48/100 000 hos ungdom fra 10-19 år. I den samme undersøkelsen fant man en prevalens hos voksne på 37/100 000. Et stort problem i denne studien var imidlertid at kun 11 av 50 leger som ble invitert til studien valgte å delta og henviser pasienter⁵. Farmer⁶ fant i sin studie en livstidsprevalens så høy som 1,29%. Klinisk erfaring tilsier imidlertid at prevalensen er høyere enn i Loyds studie, men lavere enn Farmers, og at den er økende. Det interessante med begge disse studiene er at de finner at prevalensen er tilsvarende eller høyere hos ungdom enn hos voksne. Andre studier har imidlertid funnet lavere prevalens blant ungdom enn blant voksne^{7,8}.

Om årsakene til CFS har det vært stor forskningsaktivitet de siste tiårene uten at man har funnet noen entydig etiologi. I dag mener man at etiologien og patogenesen må være multifaktoriell^{9,10}. Det er vanlig å skille mellom disponerende, utløsende og vedlikeholdende faktorer.

Disponerende faktorer:

Genetikk: CFS er vanligere hos kvinner enn hos menn, og det er også funnet familiær opphopning i tvillingstudier^{11,12,13}

Personlighetstrekk: Samvittighetsfulle, pliktoppfyllende og introverte mennesker synes å være mer utsatt enn andre.¹⁴

En studie viser at voksne som var inaktive på fritiden ved 10 års alder har dobbelt så stor risiko som andre for å få CFS før fylte 30 år.¹⁵ Et stort problem med denne studien er imidlertid at den baserer seg på selvrapporing av CFS, og man har ingen garanti for at de syke fyller kravene til diagnosen. Det er heller ingen indikasjoner på at inaktive ungdommer har økt risiko for å få CFS, snarere tvert i mot (se under utløsende faktorer).

Tidligere eksponering for stressende situasjoner, f.eks. soldater med kamperfaring¹⁶

Utløsende faktorer:

Infeksjon: ¾-deler av pasientene rapporterer en infeksjon, som influensa eller mononukleose som utløsende årsak^{17,18}

Alvorlige livshendelser, f. eks. tap av et nært familemedlem^{19,20}

Hard fysisk trening, f. eks på toppidrettsnivå, antas å kunne utløse CFS, men forskningen på emnet er mangelfull.²¹

Vedlikeholdende faktorer:

Psykologiske prosesser: f. eks. kan en sterk oppfatning av at sykdommen har en fysisk årsak, et sterkt fokus på monitorering av kroppsensasjoner og en følelse av dårlig kontroll over plagene

bidra til økte plager og funksjonsproblemer^{22,23,24}

Sosiale prosesser: Ensomhet, manglende sosial støtte og sterk sykeliggjøring fra familie eller lege bidrar til vedlikehold av CFS^{25,26,27,28,29}

Patofysiologien ved CFS er fortsatt uklar. Mange studier har fokusert på endringer i sentralnervesystemet (CNS), og man har blant annet funnet endret stressrespons, hypokortisolisme, oppregulering av det serotonerge system og autonom dysfunksjon.¹⁰ Man har funnet bevis for kardiovaskulære forstyrrelser hos CFS-pasienter, for eksempel i form av hypotensjon under vippetest, takykardi, hypovolemi og hypoperfusjon i hjernestammen.^{30,31,32,33} Wyller fant i sin doktorgradsavhandling høyere puls, blodtrykk, kroppstemperatur og adrenalinnivå i hvile hos de syke ungdommene. Ved vippetest økte pulsen og blodtrykket kraftigere hos de syke sammenliknet med de friske.²¹ Flere forskere har foreslått at disse endringene er tegn på autonom dysfunksjon, særlig forårsaket av endret sympatikusaktivitet.^{34,35} En vedvarende og uhensiktsmessig stressrespons, «sustained arousal», som følge av både fysiske og psykiske belastninger, har blitt foreslått som en overordnet teori.^{21,36}

Også forstyrrelser i immunsystemet har vært gjenstand for mye forskning. Flere studier har vist økt Th-2-respons og samtidig nedsatt Th-1-respons hos CFS-pasienter.^{37,38,39} Andre forskere har postulert at CFS er en primær psykiatrisk lidelse, og man har funnet økt prevalens av psykiatriske lidelser hos CFS-pasienter. Dette gjelder særlig alvorlig depresjon med en livstidsprevalens på 50-75% hos CFS-pasienter, men også angstlidelser og somatiseringslidelser er overrepresentert i denne gruppen. Mange av studiene har imidlertid blitt kritisert fordi en del av symptomene ved CFS, f. eks utmattelse og muskelsmerter, overlapper med symptomene for de psykiatriske sykdommene man tester for. Resultatet kan bli en overdiagnostisering av psykiatriske lidelser hos CFS-pasienter.¹⁰

Så vidt jeg vet er det ikke gjort systematiske undersøkelser av hormonnivåene hos ungdom med CFS tidligere. Hos voksne er det gjort en del undersøkelser, særlig av kortisol og hypothalamus-hypofyse-binyre (HPA) aksene. En del studier har funnet reduserte nivåer av kortisol⁴⁰ og ACTH.⁴¹ Kortisolresponsen på økt ACTH synes også å være svekket, men det er ikke funnet bevis for en entydig dysfunksjon av HPA-aksene.⁴² Det er også gjort noen studier på veksthormon (GH) og insulin. For GH har en del studier vist lavt nivå av hormonet hos CFS-pasienter, men svarene er ikke entydige.⁴¹ Allain et al.⁴³ fant i sin studie også lavt nivå av insulin hos CFS-pasienter, men dette er en liten studie og resultatene har ikke kunnet reproduseres i senere studier.⁴¹

Problemstilling

Målet med denne oppgaven er å finne ut om det er forskjeller i hormonnivåene mellom ungdom med CFS og friske ungdommer, og i så fall hvilke hormoner dette gjelder. På et mer generelt plan er spørsmålet om forskjeller i hormonnivåene kan bidra til å styrke eller svekke ulike teorier om patofysiologien ved CFS. Særlig gjelder dette den tidligere omtalte teorien om at CFS skyldes endringer i CNS. Dersom det er riktig at CFS-pasienter har en autonom dysfunksjon skulle man også forvente en endring i endokrine akser, særlig i de aksene som er påvirket av sentrale eller perifere deler av det autonome nervesystemet. Dette gjelder alle hormonene som påvirkes av endringer i blodtrykk/blodvolum, altså renin (og indirekte aldosteron) og ADH. Reninsekresjon stimuleres av økt sympatikusaktivitet, så utfra teorien om sustained arousal kunne man forvente et økt nivå av renin hos de syke ungdommene. Konsentrasjonen av kortisol vil også normalt øke under stress, mens utskillelsen av insulin vil reduseres ved økt sympatikusaktivitet (se under normalfysiologi). Her snakker vi imidlertid om en kronisk heller enn en akutt stressreaksjon. Forskning på PTSD-pasienter tyder på at kortisolnivået er redusert ved kronisk stress, selv om resultatene ikke er entydige.^{44,45} Hos rotter har man sett at insulinutskillelsen synker også ved kronisk stress.⁴⁶

Normalfysiologi for hormonene^{47,48,49,50,51}

Antidiuretisk hormon, ADH og osmolalitet:

Dette hormonet produseres i hypotalamus, transporteres langs aksoner og lagres i nerveender i hypofysebakklappen. ADH regulerer permeabiliteten for vann i distale tubuli og i samlerørene og er den viktigste regulatoren for ekstracellulærvæskens osmolaritet. Hormonet øker reabsorpsjonen av vann slik at kroppens vanntap reduseres og osmolariteten i ekstracellulærvæsken reduseres. Frigjøringen av ADH øker ved økt osmolaritet i ekstracellulærvæsken og reduksjon av det ekstracellulære væskevolumet. Disse to mekanismene er de viktigste for reguleringen av ADH-nivået og er svært sensitive. Også kvalme, smerte, stress, økt ANP og økt angiotensin II stimulerer frigjøringen av ADH. Osmolalitet er det totale antallet løste molekyler per kilo vann, altså et mål på osmotisk trykk. I kroppsvæskene er det lite forskjell mellom osmolaritet (osmol/l løsning) og osmolalitet (osmol/kg vann).

Aldosteron:

Aldosteron er hovedregulatoren for nyrenes reabsorpsjon av natrium og produseres i binyrebarken. I tillegg til renin-angiotensin-systemet (se under) reguleres aldosteronnivået av K^+ og ACTH. Økt konsentrasjon av kalium i ekstracellulærvæsken og økt nivå av ACTH øker sekresjonen av

aldosteron. Ulike neurotransmittorer og neuropeptider har hemmende (ANP og dopamin) og stimulerende (bl.a. serotonin og acetylcholin) effekt på aldosteronsekresjon. Hormonet stimulerer reabsorpsjonen av Na^+ og øker utskillingen av K^+ . Reabsorpsjonen av natrium medfører en tilsvarende reabsorpsjon av vann, og økt aldosteronsekresjon nedsetter derfor diuresen og øker kroppens samlede væskevolum.

Renin:

Renin produseres i de jukstaklomerulære cellene i veggen på de tilførende arteriolene til nyrenes kapillærnøster. Etter frigjøring omdanner renin angiotensinogen til angiotensin I som igjen omdannes til angiotensin II. Dette peptidet stimulerer sekresjonen av aldosteron, og renin-angiotensin-systemet er normalt den viktigste regulatoren av aldosteronsekresjon. Reninsekresjonen øker ved nedsatt Na^+ -konsentrasjon i nyretubuli, nedsatt blodtrykk i nyrearteriene og økt sympatikusaktivitet til nyrene.

Kortisol og adrenokortikotropt hormon, ACTH:

ACTH produseres i hypofyseforlappen, kortisol i binyrebarken. Sekresjonen av kortisol reguleres av ACTH og ACTH-sekresjonen kontrolleres av ACTH-frigjørende hormon (CRH) fra hypothalamus. Kortisol har negativ tilbakekoblingseffekt på både ACTH og CRH. ACTH stimulerer binyrebarkens produksjon av hormoner, både kortisol og androgener. Sekresjonen av ACTH varierer gjennom døgnet og er høyest på slutten av natten og lavest sent på kvelden. Kortisol har følgelig samme døgnvariasjon. Hvis man utsettes for stressende situasjoner øker kortisolkonsentrasjonen og døgnvariasjonen blir mindre uttalt.

Kortisol har mange virkninger:

- Stimulerer nedbrytningen av proteiner og fett slik at glukosekonsentrasjonen i blodet øker og glykogenlagrene i leveren øker.
- Er et viktig stresshormon, blant annet ved å forsterke den blodtrykkshevende virkningen av noradrenalin.
- Hemmer DNA-syntesen og øker proteinnedbrytingen i vev, dette gir en veksthemmende virkning hvis kortisolproduksjonen er høyere enn normalt.
- Antiinflammatorisk virkning ved å hemme danningen av prostaglandiner og redusere tilstrømningen av hvite blodlegemer til skadestedet.
- Hemmer immunsystemet ved å redusere antallet lymfocytter i blodet

Insulin, glukose og frie fettsyrer (FFA):

Insulin dannes i betacellene i pankreas. Glukosekonsentrasjonen i blodet er den viktigste regulatoren av insulinsekresjonen, og økt glukosekonsentrasjon stimulerer sekresjonen. Andre

faktorer som øker insulinsekresjonen er økt aminosyrekonstentrasjon i blodet, økt hormonutskilling i tarmkanalen og økt aktivitet i parasympatiske nervefibrer til betacellene. Alle disse bidrar til at insulinsekresjonen øker i forbindelse med måltider. Økt aktivitet i sympatiske nervefibre og økt adrenalinnivå reduserer insulinsekresjonen.

Insulin har følgende virkninger:

- Reduserer glukosekonsentrasjonen i blodet og øker cellenes glykogenlager ved å øke glukoseopptaket og glykogensyntesen og redusere glukoneogenesen.
- Reduserer konsentrasjonen av frie fettsyrer i blodet ved å hemme hormonsensitiv lipase og øker cellenes fettlager ved å øke triglyseridproduksjonen.
- Reduserer aminosyrekonstentrasjonen i blodet ved å øke aminosyreopptaket og proteinsyntesen.

Luteiniserende hormon, LH, og follikkelstimulerende hormon, FSH:

LH og FSH produseres i hypofyseforlappen. De stimulerer sammen produksjonen av kjønnshormoner i gonadene og regulerer vekst og modning av kjønnscellene. Hos kvinnen stimulerer FSH follikkelvekst og modning, LH utløser eggøsningen. Nivåene for begge er høyest ved eggøsningen. Hos mannen stimulerer LH testosteronproduksjon og FSH inhibinproduksjonen. Begge hormonene bidrar til spermieproduksjonen. Sekresjonen av FSH og LH stimuleres hos begge kjønn av gonadotropinstimulerende hormon (GnRH) fra hypothalamus. Kjønnshormonene østradiol, progesteron og testosteron hemmer LH- og FSH-sekresjonen både direkte og ved å hemme frigjøringen av GnRH. Inhibin hemmer FSH-sekresjonen.

Østradiol og progesteron:

Østradiol er det viktigste av østrogenene. Hos kvinnen produseres både østradiol og progesteron hovedsaklig i ovariene. Østradiol stimulerer utvikling og funksjon av kjønnsorganer og sekundære kjønnskarakterer, påvirker seksuell atferd og stimulerer bein- og muskelvekst. Progesteron stimulerer kjertelvekst og sekresjon i endometriet og produksjon av sekret i livmorhalsen og hemmer kontraksjon av myometriet. Begge hormonene regulerer utskilling av FSH og LH. Hos mannen produseres små mengder østradiol og progesteron i testiklene; progesteron produseres også i binyrebarken.

Testosteron:

Testosteron er det viktigste androgenet og produseres i testiklene hos menn, og i mindre grad fra forstadier produsert i binyrebarken hos begge kjønn.

Hos menn har testosteron mange funksjoner:

- utvikling av primære kjønnskarakterer
- stimulerer maskulin atferd og øker libido

- utvikling av sekundære kjønnskarakterer
- stimulerer proteinsyntesen og vekst av skjelett og muskulatur
- spermieproduksjon
- stimulerer erytropoiesen, hemmer produksjonen av transportproteiner for ulike hormoner og øker konsentrasjonen av LDL-kolesterol i forhold til HDL-konsentrasjon

Hos kvinner bidrar testosteron til normal kjønnsbehåring og stimulerer erytropoiesen. Nivået av testosteron varierer mye gjennom livet og er lavt hos både jenter og gutter fra 1-årsalderen og fram til puberteten. I denne perioden øker guttenes testosteronnivå til voksne nivåer og forblir omtrent på dette nivået fram til 70-års alder.

Seksualhormonbindende globulin, SHBG:

SHBG er et transportprotein som produseres i leveren og transporterer kjønnshormoner.

Hormonmolekylene som er bundet til transportproteinet kan ikke komme ut av kapillærene, og det er de hormonmolekylene som ikke er bundet til transportproteiner - den frie fraksjonen - som utøver hormonets biologiske virkning. Den proteinbundne mengden av hormonmolekyler fungerer som et hormonlager i blodet som kan spaltes av ved behov. SHBG virker også som hormonbuffer ved en økning av hormONSEKRESJONEN. Produksjonen av SHBG stimuleres av østrogener og tyreoidhormoner og hemmes av androgener.

N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP:

BNP er en viktig regulator av kroppens totale væskevolum. Hormonet stimulerer utskilling av vann og salt fra nyrene, stimulerer vasodilatasjon og hemmer utskillingen av ADH, aldosteron, CRH og ACTH. I tillegg undertrykker BNP aktiviteten til renin i plasma.

Materiale og metoder

Som en del av Vegard Bruun Wyllers doktorgradsprosjekt «The pathophysiology of chronic fatigue syndrome in adolescents» ble det gjort hormonanalyser hos en gruppe CFS-pasienter og en gruppe friske kontroller.^{21,52} Resultatet av disse analysene ble ikke presentert i doktorgraden, men er bakgrunnen for denne oppgaven. I tillegg til den opprinnelige gruppen av CFS-pasienter har jeg også inkludert pasienter som har fått diagnosen CFS på Barneklubben, Rikshospitalet etter at doktorgradsprosjektet var avsluttet. Skriftlig informert samtykke ble innhentet fra alle inkluderte forsøkspersoner og deres foresatte. Prosjektet var godkjent av Regional komité for medisinsk forskningsetikk og av Personvernombudet for forskning ved Rikshospitalet.

For å få diagnosen CFS måtte pasientene ha kronisk utmattelse med alvorlig funksjonsnedsettelse som ikke kunne forklares av annen somatisk eller psykiatrisk sykdom. Utmattelsen måtte ha vart i minimum 3 måneder istedenfor 6 måneder, som er kravet i CDC-kriteriene. Dette er i tråd med nyere anbefalinger om diagnostisering av CFS hos ungdom^{53,54,55}. De fleste pasientene hadde imidlertid vært utmattede i minimum 6 måneder.

Pasientene ble rekruttert fra den løpende polikliniske virksomheten på Rikshospitalet. Disse ungdommene var henvist fra hele landet. Kontrollene er frivillige fra lokale skoler. I både kontroll- og pasientgruppen var alle forsøkspersonene i alderen 12-18 år. Eksklusjonskriteriene for kontrollene var kjent kronisk sykdom og regelmessig medikamentbruk inkludert p-piller. Pasientene måtte også seponere eventuelle medikamenter før prøvene ble tatt. Kontrollene ble valgt ut slik at man skulle få en likest mulig alders- og kjønnsfordeling mellom gruppene.

Blodprøvene ble tatt mellom 08.00 og 09.00 fra en vene i albuefleksuren og etter minst 15 minutter hvile liggende på ryggen. Prøver for analyse av ADH og renin ble tatt på kalde EDTA-glass og sentrifugert umiddelbart. De fleste pasientprøvene ble analysert fortløpende. Prøvene for kontrollgruppen ble analysert samlet etter lagring ved -80°C. FSH og LH ble analysert med ikke-kompetitiv immunofluorometrisk assay (IFMA). Østradiol og progesteron ble analysert med kompetitiv IFMA. Analytisk varians var <10% for de nevnte analysene. Testosteron ble analysert med kompetitiv radioimmunoassay (RIA), aldosteron ble analysert med RIA og SHBG ble analysert med ikke-kompetitiv immunoluminometrisk assay. Analytisk varians for disse var henholdsvis <12%, <16% og <6%. Renin ble analysert med et kompetitivt RIA-kit for påvisning av angiotensin I. ADH ble analysert med RIA etter ekstraksjon på C 18-kolonne. Analytisk varians er <15%. Albumin-, kalium-, osmolalitet-, NT-proBNP- og kortisol-analyser ble utført av godkjente

laboratorier med standard metode. Alle variasjonskoeffisientene var $<10\%$.

Dataene for begge gruppene ble ført inn i excel-ark, et for basale data og et for blodprøvesvar. Median- og gjennomsnittsverdier er regnet ut i regnearket. For å avgjøre om verdiene var normalfordelte ble de lagt inn i statistikkprogrammet SPSS og det ble laget scatterplott for de ulike hormonene. Siden hormonverdiene ikke var normalfordelte ble pasienter sammenliknet med friske kontroller ved hjelp av Wilcoxon's to-utvalgstest (en ikke-parametrisk test) istedenfor en t-test. p-verdier $< 0,05$ er ansett som statistisk signifikante. Konfidensintervallet for medianen er satt til 95%.

Resultater

Tabell 1: Basale data Gjennomsnitt (laveste og høyeste verdi)

	<i>CFS</i>	<i>Kontroll</i>
Antall	67	55
Andel jenter	69%	60%
Alder	15 (12-18)	16 (13-18)
Vekt	60 (37-100)	62 (44-99)
Høyde	168 (145-197)	171 (149-195)

Tabell 2: Blodprøveresultater Median (95% konfidensintervall for median)

	<i>CFS, median</i>	<i>Kontroll, median</i>	<i>p-verdi</i>	<i>Antall CFS-pasienter</i>	<i>Antall kontroller</i>
NT-proBNP (pmol/l)	3,9 (3,4-5,0)	3,9 (3,5-5,3)	0,39	67	55
Insulin (pmol/l)	61 (51-74)	50,2 (45,8-65,5)	0,23	43	44
Glukose (mmol/l)	4,8 (4,7-4,9)	4,8 (4,7-4,9)	0,27	67	55
Osmolalitet (mmol/kg)	290 (289-292)	285 (283-285)	0,000	67	55
FFA (µmol/l)	515 (423-559)	536 (427-612)	0,94	55	44
Aldosteron (pmol/l)	297 (253-330)	267 (220-308)	0,62	67	55
Renin (nmol/l)	1,0 (0,8-1,2)	0,6 (0,5-0,9)	0,001	67	55
ADH (pmol/l)	0,8 (0,7-1,0)	2,6 (1,6-3,3)	0,000	56	55
Kortisol (nmol/l)	333 (302-376)	401 (370-446)	0,07	62	44
Albumin (g/l)	45 (44-46)	43 (43-44)	0,004	64	55
Kalium (mmol/l)	4,0 (3,9-4,1)	4,0 (4,0-4,1)	0,60	63	55

Tabell 3: Kjønnshormoner, jenter Median (95% konfidensintervall for median)

	<i>CFS, median</i>	<i>Kontroll, median</i>	<i>P-verdi</i>	<i>Antall CFS-pasienter</i>	<i>Antall kontroller</i>
LH (IE/l)	4 (3,1-5,6)	3,8 (3,2-5,3)	0,87	46	33
FSH (IE/l)	4,2 (3,5-4,9)	4,6 (4,2-5,3)	0,19	46	33
Østradiol (nmol/l)	0,19 (0,16-0,24)	0,18 (0,14-0,25)	0,79	46	33
Progesteron (nmol/l)	1,9 (1,7-2,6)	2,2 (2,0-3,0)	0,20	46	33
SHBG (nmol/l)	51,6 (39,1-59,6)	44,5 (40,9-54,3)	0,59	45	33
Testosteron (nmol/l)	1,0 (0,9-1,2)	1,3 (0,9-1,5)	0,26	46	33

Tabell 4: Kjønnshormoner, gutter Median (95% konfidensintervall for median)

	<i>CFS (median)</i>	<i>Kontroll (median)</i>	<i>P-verdi</i>	<i>Antall CFS-pasienter</i>	<i>Antall kontroller</i>
LH (IE/l)	2,4 (2,1-3,3)	2,7 (2,3-3,1)	0,46	21	22
FSH (IE/l)	2,2 (1,8-2,9)	2,2 (1,5-3,1)	0,81	21	22
Østradiol (nmol/l)	0,1 (0,08-0,11)	0,1 (0,07-0,12)	0,58	21	22
Progesteron (nmol/l)	1,4 (0,1-2,3)	1,6 (1,4-1,9)	0,43	21	22
SHBG (nmol/l)	24,9 (18,7-27,6)	31,1 (25,8-39,1)	0,04	21	22
Testosteron (nmol/l)	15,9 (10,2-17,6)	16,4 (12,4-19,3)	0,24	21	22

Det er signifikante forskjeller mellom gruppene for osmolalitet, renin, ADH, albumin (tabell 2) og SHBG for gutter (tabell 4).

Osmolalitet:

Denne er **økt** hos CFS-pasientene i forhold til de friske kontrollene.

Renin:

Denne er også **økt** hos CFS-pasientene.

ADH:

Denne er **redusert** hos CFS-pasientene.

Albumin:

Albumin er lett **forhøyet** hos CFS-pasientene.

SHBG:

Denne er **redusert** hos de mannlige CFS-pasientene.

For de øvrige prøvene er det ingen signifikante forskjeller mellom gruppene.

Diskusjon

Sammenlikning med tidligere forskning:

De viktigste resultatene fra denne undersøkelsen er høyere renin, lavere ADH og høyere osmolalitet blant CFS-pasienter enn friske kontroller. Slike hormonelle forskjeller har ikke blitt påvist tidligere, så her har jeg lite å sammenlikne med. Disse resultatene er høysignifikante med p-verdier på 0,001 eller lavere. Som nevnt i innledningen er det særlig kortisol- og ACTH-nivåer som har vært undersøkt tidligere. Her stemmer tallene vi har funnet godt overens med tidligere undersøkelser, kortisolnivået er lavere hos CFS-pasientene enn hos kontrollgruppen. Imidlertid er forskjellen ikke signifikant ($p=0,07$). ACTH ble dessverre kun målt hos 8 pasienter, så disse resultatene har liten verdi (ikke presentert i tabell 2).

ADH og osmolalitet:

Som nevnt i innledningen vil økt osmolalitet normalt føre til økt nivå av ADH. I dette materialet har imidlertid CFS-pasientene redusert ADH og samtidig økt osmolalitet. Med den informasjonen vi har er det ikke mulig å gi noen sikker forklaring på hvorfor det er slik. En mulig forklaring er at det er ADH-nivået som primært er redusert og osmolaliteten øker på grunn av økt vanntap. Den primære feilen gjør at ADH forblir på det samme nivået selv om osmolaliteten øker. Det kan også tenkes at set-punktet for osmolalitetsreguleringen er endret, slik at osmolaliteten må være høyere enn hos friske for at ADH skal øke. Hvis man derimot tenker seg at osmolaliteten primært er økt hos CFS-pasientene forklarer dette ikke det nedsatte nivået av ADH.

I tillegg til osmolalitet er blodvolum og arteriestrykk viktig for å regulere ADH; reduksjon av en av disse fører til økt ADH-sekresjon. Signaler fra baroreseptorer sendes med afferente vagus- og glossopharyngeusfibre til hjernestammen (nucleus tractus solitarius) og hemmer den inhiberende virkningen baroreseptorsignaler normalt har på ADH-sekresjon. Blodvolumet eller arteriestrykket må synke minimum 5 til 10 % før dette skjer.³⁸ Denne signalveien fra baroreseptorene til nucleus tractus solitarius er også viktig for reguleringen av blodtrykket, så en forstyrrelse her kan kanskje være med på å forklare både det økte blodtrykket²¹ og det reduserte ADH-nivået hos disse pasientene. Det er også kjent at ADH faller ved høyere kortisolnivåer. Her er imidlertid kortisol funnet lavere hos CFS-pasientene enn hos kontrollene, så dette passer ikke som forklaringsmodell.

Det er gjort studier som tyder på at kronisk psykososialt stress reduserer syntesen av ADH i hypothalamus.⁵⁶ Et nedsatt nivå av ADH i CFS-gruppen kan med andre ord være med å styrke teorien om sustained arousal (se innledning) som en bakenforliggende årsak til CFS.

Renin:

Reninsekresjon stimuleres av nedsatt blodtrykk og økt sympatikusaktivitet (se innledning). CFS-pasientene hadde imidlertid høyere blodtrykk enn kontrollgruppen²¹. Hos CFS-pasientene ble det funnet forhøyet noradrenalin og adrenalin-nivå, som indikerer økt sympatisk nerveaktivitet.²¹ Dette er forenlig med en overordnet teori om sustained arousal. Et forhøyet reninnivå kan altså skyldes økt sympatikusaktivitet hos pasientene.

Normalt vil økt mengde renin føre til økt sekresjon av aldosteron. I dette materialet er imidlertid reninverdien signifikant økt hos CFS-gruppen, mens aldosteronnivået er likt i begge gruppene (p-verdi 0,94, se tabell 2). At aldosteronnivået ikke endres kan forklares ved at dette opprettholdes av andre faktorer enn renin, nemlig ACTH og K^+ . Tidligere studier har imidlertid vist redusert ACTH hos CFS-pasienter, vi har ikke nok ACTH-målinger til å sammenlikne gruppene i denne studien. Det ble heller ikke funnet forskjeller i K^+ -nivåene mellom gruppene (p-verdi 0,60, se tabell 2). For å teste denne teorien burde man ha målt nivåene av angiotensinogen og angiotensin i begge gruppene, men dette er dessverre teknisk vanskelig.

SHBG:

SHBG ble funnet lavere hos guttene med CFS, men ikke jentene. Det ble ikke funnet forskjeller i de andre kjønns hormonene som kan forklare denne forskjellen. Gruppene er imidlertid ikke spesielt store (21 pasienter og 22 kontroller). Alder ble matchet mellom kontrollgruppen og pasientgruppen totalt sett, men ikke for hver av kjønnsgruppene. Det er heller ikke tatt hensyn til ulik kjønnsmodning i gruppene.

Feilkilder:

Siden en del pasienter er blitt inkludert senere uten at kontrollgruppen har blitt justert har det nå blitt en noe høyere andel jenter i CFS-gruppen (se tabell 1). Forskjellen er imidlertid relativt liten mellom gruppene og det er liten grunn til å tro at dette vil føre til systematiske forskjeller. De fleste pasientprøvene ble analysert fortløpende, mens kontrollprøvene ble analysert samlet etter lagring. Dette kan ha gitt systematiske forskjeller, særlig for osmolalitet.⁵⁷

Konklusjon

I denne studien fant vi signifikant redusert ADH ($p=0,000$) og signifikant økt osmolalitet og renin ($p=0,000$ og $p=0,001$) hos pasientene sammenliknet med kontrollgruppen. Tilsvarende funn er såvidt vi vet ikke gjort tidligere. Økt renin kan være et resultat av økt sympatikusaktivitet hos pasientene. Det er ingen samtidig økning av aldosteron. Tidligere studier har vist at kronisk stress reduserer syntesen av ADH i hypothalamus, endringene i både renin og ADH støtter således teorien om sustained arousal. Årsaken til redusert osmolalitet er ukjent, men kan være sekundært til redusert ADH eller et resultat av endret set-punkt for osmolalitetsregulering. Mer forskning trengs på dette feltet.

Litteraturhenvisning

- 1 Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006; 367: 346-55
- 2 Bruun Wyller V, et al. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME). Rapport fra kunnskapssenteret Nr 9 2006
- 3 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953-959.
- 4 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an australian population. *Med J Aust* 1990; 153: 522-8
- 5 Jordan KM, Landis DA, Meagan CD, et al. Chronic Fatigue Syndrome in Children and Adolescents : A Review. *J of adolescent health* 1998; 22: 4-18
- 6 Farmer A. Prevalence of chronic disabling fatigue in children and adolescents. *Br J Psychiatry* 2004; 184: 477-81
- 7 J Jones, R Nisenbaum, L Solomon, M Reyes and WC Reeves, Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: a population based study, *J Adolesc Health* **35** (2004), pp. 34–40.
- 8 Steele L, Dobbins JG, Fukuda K et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med* 1998; 105(3A): 83S-90S
- 9 Cleare AJ. The HPA axis and the genesis of chronic fatigue syndrome. *Trends Endocrinol Metabol* 2004; 15: 55-9
- 10 Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: A review. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 221-236
- 11 Hickie I, Kirk K and Martin N, Unique genetic and environmental determinants of prolonged fatigue: a twin study, *Psychol Med* **29** (1999), pp. 259–268.
- 12 Hickie I, Kirk K and Martin N. Complex genetic and environmental relationships between psychological distress, fatigue and immune functioning: a twin study, *Psychol Med* **29** (1999), pp. 269–277.
- 13 Buchwald D, Herrell R, Ashton S, Belcourt M, Schmalting K and Goldberg J, A twin study of chronic fatigue, *Psychosom Med* **63** (2001), pp. 936–943
- 14 Hoogveld S, Prins J and de Jong L *et al.*, Persoonlijkheidskenmerken en het chronisch vermoeidheidssyndroom: een literatuuroverzicht (Personality characteristics and the chronic fatigue syndrome: a review of the literature), *Gedragstherapie* **34** (2001), pp. 275–305
- 15 Viner R and Hotopf M, Childhood predictors of self reported chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adults: national birth cohort study, *BMJ* **329** (2004), p. 941

-
- 16 Ismail K, Kent K, Sherwood R, Hull L, Seed P, David AS, Wessely S. Chronic fatigue syndrome and related disorders in UK veterans of the Gulf War 1990-1991: results from a two-phase cohort study. *Psychol Med*. 2007 Sep 25;1-9
- 17 Salit IE, Precipitating factors for the chronic fatigue syndrome, *J Psychiatr Res* **31** (1997), pp. 59–65
- 18 de Becker P, McGregor N and de Meirleir K, Possible triggers and mode of onset of chronic fatigue syndrome, *J Chronic Fatigue Syndr* **10** (2002), pp. 3–18
- 19 Theorell T, Blomkvist V, Lindh G and Evengard B, Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis, *Psychosom Med* **61** (1999), pp. 304–310.
- 20 S Hatcher and A House, Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: a case-control study, *Psychol Med* **33** (2003), pp. 1185–1192
- 21 Bruun Wyller V. The pathophysiology of chronic fatigue syndrome in adolescents. Doktorgrad, Dep of Physiology, uni. of Oslo, dep. of paediatrics Rikshospitalet-Radiumhospitalet
- 22 Joyce J , Hotopf H, Wessely S. The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* 1997; 90: 223-33
- 23 Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Galama JMD et al. The persistence of fatigue in chronic fatigue syndrome and multiple sclerosis: the development of a model. *J psychosom Res* 1998; 45: 507-17
- 24 Heijmans JWM. Coping and adaptive outcome in chronic fatigue syndrome: importance of illness cognitions. *J psychosom Res* 1998; 45: 39-51
- 25 Schmalting KB, Smith WR and Buchwald DS, Significant other responses are associated with fatigue and functional status among patients with chronic fatigue syndrome, *Psychosom Med* **62** (2000), pp. 444–450
- 26 Prins JB, Bos L and Servaes P *et al.*, Social support and the persistence of complaints in chronic fatigue syndrome, *Psychother Psychosom* **73** (2004), pp. 174–182
- 27 Butler JA, Chalder T and Wessely S, Causal attributions for somatic sensations in patients with chronic fatigue syndrome and their partners, *Psychol Med* **31** (2001), pp. 97–105.
- 28 Stanley I, Salmon P and Peters S, Doctors and social epidemics: the problem of persistent unexplained physical symptoms, including chronic fatigue, *Br J Gen Pract* **52** (2002), pp. 355–356
- 29 Page LA and Wessely S, Medically unexplained symptoms: exacerbating factors in the doctor-patient encounter, *J R Soc Med* **96** (2003), pp. 223–227
- 30 Bou-Holaigah I, Rowe PC, Kan J, Calkins H: The relationship between neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1995; 274: 961-967
- 31 La Manca JJ, Peckerman A, Walker J, Kesil W, Cook S, Taylor A, Natelson BH. Cardiovascular response during head-up tilt test in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol* 1999;

- 32 Farquhar WB, Taylor JA, Darling SE, Chase KP, Freeman R. Blood volume and its relation to peak O₂ consumption and physical activity in patients with chronic fatigue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H66-71
- 33 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995; 88: 767-763
- 34 Freeman R, Komaroff AL: Does the chronic fatigue syndrome involve the autonomic nervous system? *Am J Med* 1997; 102: 357-364
- 35 Pagani M, Lucini D. Chronic fatigue syndrome: a hypothesis focusing on the autonomic nervous system. *Clin Sci* 1999;96: 117-125
- 36 Ursin H, Eriksen HR. Sensitization, subjective health complaints and sustained arousal. *Annals of the New York Academy of Science* 2001; 933: 119-129
- 37 Cho HJ, Skowera A, Cleare A, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Curr Opin Psychiatry* 2006; 19: 67-73
- 38 Patarca-Montero R, Antoni M, Fletcher MA, Klimas NG. Cytokine and other immunologic markers in chronic fatigue syndrome and their relation to neuropsychological testing. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 51-64
- 39 Skowera A, Cleare A, Blair D, Bevis L, Wessely S, Peakman M. High levels of type 2 cytokine producing cells in chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 294-303
- 40 Parker AJ, Wessely S, Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 200; 31(8): 1331-45
- 41 Gaab J, Huster D, Peisen R et. al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002; 64(6): 951-62
- 42 Cleare AJ. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24(2): 236-52
- 43 Allain TJ, Bearn JA, Coskeran P et.al. Changes in growth hormone, insulin, insulinlike growth factors (IGFs), and IGF-binding protein-1 in chronic fatigue syndrome. *Biol Psychiatry* 1997; 41(5): 567-73
- 44 Pervanidou P., Chrousos GP. Post-traumatic Stress Disorder in children and adolescents: from Sigmund Freud's "trauma" to psychopathology and the (Dys)metabolic syndrome. *Horm Metab Res* 2007; 39(6): 413-19.
- 45 Meewisse ML, Reitsma JB et al. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2007; 191: 387-92.
- 46 Zardooz H, Zahedi Asl S, Naseri MG. Effect of chronic psychological stress on insulin release from rat isolated pancreatic islets. *Life Sciences* 2006; 79(1): 57-62.

-
- 47 Sand O, Sjaastad Ø, Haug E. Det endokrine systemet. I: Menneskets fysiologi. ISBN 82-05-28074-6, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo 2001. pp 200-244
- 48 Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B. Control of body fluid osmolality and volume. I: Physiology. ISBN 0-323-02225-1 Mosby Elsevier inc, Philadelphia 2004. pp 659-683
- 49 Sand O, Sjaastad Ø, Haug E. Forplantningen og seksualfysiologien. I: Menneskets fysiologi. ISBN 82-05-28074-6, Gyldendal Norsk Forlag AS, Oslo 2001. pp 524-565
- 50 Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B. The adrenal glands. I: Physiology. ISBN 0-323-02225-1 Mosby Elsevier inc, Philadelphia 2004. pp 883-917
- 51 Felig P, Frohman L. Neuroendocrinology. I: Endocrinology and metabolism. ISBN 0-07-022001-8, McGraw-Hill inc., Medical Publishing Division, 2001. pp. 140
- 52 Bruun Wyller V, Evang JA, Godang K, Solhjell KK, Bollerslev J. Hormonal differences in adolescents with chronic fatigue syndrome: Evidence of central dysregulation. Submitted.
- 53 Evidence based guidelines for the management of CFS/ME in children and adolescents. London: Royal college of paediatrics and Child health, 2004
- 54 Franklin A. How I manage chronic fatigue syndrome. Arch Dis Child 1998; 79: 375-8
- 55 Marshall GS. Report of a workshop on the epidemiology, natural history, and pathogenesis of chronic fatigue syndrome in adolescents. J Pediatr 1999; 134: 395-405
- 56 Reber SO, Neumann ID. Defensive behavioral strategies and enhanced state anxiety during chronic subordinate colony housing are accompanied by reduced hypothalamic vasopressin, but not oxytocin, expression. Ann N Y Acad Sci 2008; 1148: 184-95
- 57 Seifarth CC, Miertschischk J et al. Measurement of serum and plasma osmolality in healthy young humans--influence of time and storage conditions. Clin Chem Lab Med 2004; 42: 927-932.