

"Många patienter kan vittna om påverkan på motoriken, muskelstyrkan, hjärntröttheten, ljud- och ljuskänsligheten. Patienter blir sällan tagna på allvar inom primärvården och kampen mot försäkringskassan kan för den drabbade bli förödande". Foto: Canstock, arkiv.



Vad förenar **LÅNGTIDSCOVİD-19, ME OCH CFS?**

Långtidscovid-19, myalgisk encefalomyelit, ME, och Chronic Fatigue Syndrome, CFS, är tillstånd som kännetecknas av en betydande energiförlust i flertalet organ, en energiförlust som inte återställs med traditionell vila och som oftast utlöses efter en infektion. Det som triggar i gång och som sedan underhåller energisvikten kan kopplas till ett kroniskt aktiverat immunsystem.

Till det medfödda immunsystemet räknas makrofager, granulocyter och endotelceller. På cellytan sitter receptorer

som tack vare ett nedärvt igenkänningsmönster för skadliga patogener snabbt kan oskadliggöras. Receptorerna, pattern recognition receptors, PRR, benämns även Toll-like receptors, TLR. Toll är tyska för "häftigt" för vid första anblicken av dem utbrast forskaren – Toll!

Igenkänningsreceptorer för skadliga patogener finns inte bara på immuncellytan utan även inne i cellen som försvar mot inkräktare.

Till det specifika immunsystemet som tar lite längre tid att aktivera hör B- och T-lymfocyter. När B-Lymfocyter i det cirkulerande systemet möter en antigenpresenterande makrofager sker en celledelning varvid lymfocyter ökar i »



"Vanliga blodprover avslöjar inte de ovanbeskrivna kommunikationsvägarna mellan perifer inflammation och central immunaktivering. Många får rådet att träna sig "frisk" men då man inte har förstått bakomliggande mekanism till fatigue kan dylika råd kan avsevärt försämra patienten". Foto: Canstock, arkiv.

antalet och antikroppsproduktion mot antigenet bildas. B-Lymfocyter kan även differentieras till plasmaceller som efter mognad i benmärgen bildar immunglobulin-antikropparna IgM, IgG, IgA och IgE.

Systemet bli självgenererande

T-lymfocyter mognar i thymus. Det finns 3 olika T-cells typer, T-hjälpar- celler som insöndrar cytokiner vilka drar till sig Mördar-T-celler som i sin tur dödar virus- och bakterieinficerade celler. Minnes-T-hjälparceller är antigenspecifika och kan vid reinfektion snabbt aktivera T-hjälpar- och Mördar-T-cellerna.

Gemensamt för långtidscovid-19, ME och CFS är att efter en infektion orsakad av bakterie, virus eller antikrop- par förblir immunsystemet aktiverat.

Virus- och bakterieskadade celler uttrycker DAMP- molekylerna (Damage Association Molecule Pattern) vars mönster aktiverar Toll-like receptorerna. TLR aktiverar i sin tur NF-kappa B, en nukleär transkriptionsfaktor, som startar gentranskriptionen för proinflammatoriska cytokiner (Morris).

Cytokiner fungerar som budbärare mellan periferin och centrala nervsystemet. Interleukin- β , IL-1 β , Interleukin-6, IL-6, och tumor necrosis factor - alfa, TNF-alfa är kända proinflammatoriska cytokiner som via cirkulationen når hjärnan där mikroglia (nervsystemets makrofag) ytterligare stimulerar cytokin- och neurotoxininsöndringen. Astrocyterna i hjärnvävnaden degenereras av cytokiner och neurotoxiner och de energiproducerande mitokondrierna skadas. Energiprodukten adenosintrifosfat, ATP, som är nödvändig för kroppens alla processer, minskar.

Med skadade mitokondrier följer en oxidativ stress som kan aktiverar kedjan – Toll-like receptorer – NF-kappa B – med en ökning av proinflammatoriska cytokiner. På det här sättet kan systemet bli självgenererande och underhålla den onda cirkeln av proinflammatoriska cytokiner.

Bakomliggande mekanism till fatigue

Det är detta kroniskt inflammatoriska system som tycks vara genesen till den svåra fatigue som kan följa neuro-inflammation, autoimmunitet och andra inflammatoriska tillstånd. Många patienter kan vittna om påverkan på motoriken, muskelstyrkan, hjärntröttheten, ljud- och ljuskänsligheten. Patienter blir sällan tagna på allvar inom primärvården och kampen mot försäkringskassan kan för den drabbade bli förödande.

Vanliga blodprover avslöjar inte de ovanbeskrivna kommunikationsvägarna mellan perifer inflammation och central immunaktivering. Många får rådet att träna sig "frisk" men då man inte har förstått bakomliggande mekanism till fatigue kan dylika råd kan avsevärt försämra patienten.

Vad som händer vid insjuknande i lite kraftigare infektion är att cytokiner från skadade celler når hypothalamus, området som reglerar födointag, kroppstemperatur och som är överordnad hypofysen.

Cytokinet IL-6 höjer temperaturregleringen i hypothalamus samtidigt som det hämmar matlusten. IL-6 är ett trötthetshormon. Evolutionärt har det en överlevnadsfunktion genom att det få oss att hålla oss stilla och klara oss på lägre kaloriintag i avvaktan på att infektionen ska klinga av. Immunförsvaret gynnas av den högre kroppstemperaturen. Samtidigt så minskar Releasing Hormones från hypothalamus till hypofysen vilket får den perifera hormonproduktionen allt från sköldkörtelhormonerna till könshormonerna att avta. Med reduktion av perifera hormoner sker en anpassning till tillståndets allvarlighetsgrad och kroppen får klara sig på minimal energiförbrukning under sjukperioden.

Via olika perifera och centrala steg som ovan redogjorts för kan cytokinproduktionen fortgå vilket leder till fatigue, en hjärn- och psykomotorisk trötthet, av varierande grad.

Stimulerar trötthetssignalerna och kognitionen påverkas

En otränad löpare blir lätt trött och måste sakta ner efter ett tag. Det som styr detta är musklernas frisläppning av cytokinet IL-6, trötthetssignalen, som når hjärnan och som får oss att sakta in eller pausa. En frisk person återhämtar sig snabbt men inte om immunsystemet är kroniskt aktiverat.

IL-6 blockerar även andningskedjan i mitokondrierna vilket leder till minskad ATP vilket är en förutsättning för ökat muskelarbetet. Alla muskelceller, liksom alla andra celler i kroppen, är beroende av energimolekylen ATP och om lågt ATP blir muskler och leder stela.

Hjärncellerna förbrukar mycket ATP. Vid förhöjda IL-6 nivåer påverkar det energiproduktionen negativt, stimulerar trötthetssignalerna och kognitionen påverkas.

IL-6 får cellerna att "gå på sparlåga" inte bara via inverkan på mitokondrierna utan även via en inaktivering av deodinasenzymer som ska konvertera det inaktiva prohormonet T4 till de två aktiva sköldkörtelhormonerna T3 och T2.

Mitokondrierna är helt beroende av både T3 och T2 för såväl nybildning av mitokondrier som för ATP-produktion. T3 på cellnivå korrelerar inte till TSH, laboratorieprovet, som professionen använder för bedömning om man ska anses sköldkörtelhormonfrisk eller inte.

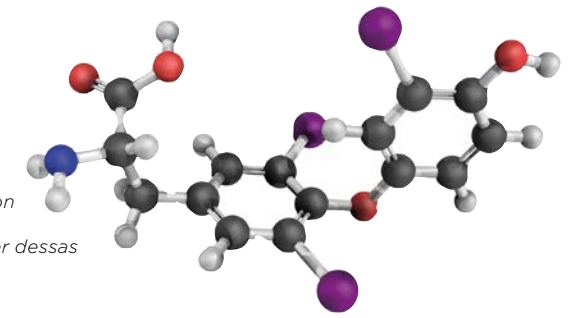
Förklarar även symtombilden vid djup depression

Det finns en risk att IL-6 cytokinet som på olika nivåer sparar energi under sjukdomsförlopp fortsatt håller immunsystemet aktiverat med bestående fatigue, påverkad livskvalitet och arbetsförmåga.

Som följd av T3-brist på cellnivå minskar även kodningen för BDNF (brain-derived neurotrophic factor), signalproteinet som stimulerar nervcellstillväxten i centrala nervsystemet. G-protein-kopplade receptorerna i cellmembranen som svarar på olika hormonestimuli är också nedreglerade vid T3-brist (Rooth Svensson).

Vid T3-brist på cellnivå ökar även av den oxidativa stressen följd till av svagt fungerande mitokondrier. Den oxidativa stressen innebär att fria syreradikaler i mitokondrierna ökar samtidigt som antioxidantenzymerna superoxid-dismutas, glutation och katalas minskar. När fria syreradikaler reagerar med kväveoxid, NO, bildas de skadliga peroxynitritmolekylerna som bryter ned cellmembran och DNA. De skadade cellerna bildar DAMP som aktiverar TLR som fortsätter att hålla immunsystemet aktivt.

Mitokondriell dysfunktion med aktiverat immunsystem och frisättning av proinflammatoriska cytokiner förklarar



"T3 är ett anabolt hormon som bygger upp alla vävnader och underhåller dessas funktioner." Foto: Arkiv.

även symtombilden vid djup depression (Gardner).

Forskning har även visat att vid systemisk inflammation föreligger en försämrad transport av aminosyran tyrosin över cellmembranet (Vumma). Tyrosin är en prekursor till dopamin (hjärnans belöningshormon), till noradrenalin/adrenalin (stresshormoner), till tryptofan, som är prekursor till serotonin sinnesstämningshormonet, och inte minst är det aminosyran som med jod bildar sköldkörtelhormonerna.

Betydande konsekvenser för vårt mående

För behandling av cytokin-inducerade sjukdomar krävs det ytterligare forskning för att få fram läkemedel utan allvarliga biverkningar. Tocilizumab är ett preparat som minskar IL-6 och som har indikationen svår reumatoid artrit som inte svarat på traditionell behandling. Preparatet har visat god effekt på behandlingen av svårt covid-19 sjuka patienter inom specialistvården.

TRH-TSH hormonerna tillhör inte bara övre sköldkörtelhormonaxeln utan återfinns även i många andra vävande i kroppen. En av dess viktiga funktioner i tunntarmsepiteliet är stimuleringen av lymfocyt-cytokin-releasen som i egenskap av budbärare kan förmedla vad som händer i tarmen till centrala nervsystemet men även aktivera andra immunförsvarsceller (Kamath).

Interaktionen mellan sköldkörtelhormoner – immunsystem – mitokondrier är starkt sammankopplad med betydande konsekvenser för vårt mående. Med ökade kunskaper om detta bör drabbade patienter inte avfärdas med gamla tiders Sveda-Värk-Bränning-Käring diagnos eller den till dagens lite mer anpassade terminologi Funktionellt. I stället för att avfärda ett tillstånd som psykosomatisk orsakad kan de vara mer korrekt att säga psykomotogent då det är rubbningar i mitokondrierna som ger upphov till flertalet symptom och sjukdomstillstånd (Boles). ■



HELENA ROOTH SVENSSON

Specialist allmänmedicin, författare. www.heroscare.se

Referenser

- Boles R G, Zaki E A, Kerr J R, et al. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: Are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion* 2015 Jul;23:1-6.
- Dela Cruz CS, Kang MJ. Mitochondrial dysfunction and damage associated molecular patterns (DAMPs) in chronic inflammatory diseases. *Mitochondrion*. 2018 Jul;41:37-44.
- Gardner A, Boles RG. Beyond the serotonin hypothesis: mitochondria, inflammation and neurodegeneration in major depression and affective spectrum disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:730-43.
- Kamath J, Yarbrough GG, Prange AJ Jr, Winokur A. The thyrotropin-releasing hormone (TRH)-immune system homeostatic hypothesis. *Pharmacol Ther*. 2009 Jan;121(1):20-28.
- Morris, G., Berk, M., Walder, K, et al. Central pathways causing fatigue in neuro-inflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med* 13, 28 (2015).
- Rooth Svensson H. Sköldkörteln och mycket mer. Vulkan 2019. ISBN 9789188949677.
- Vumma R, Johansson J, Venizelos N. Proinflammatory Cytokines and Oxidative Stress Decrease the Transport of Dopamine Precursor Tyrosine in Human Fibroblasts. *Neuropsychobiology*. 2017;75(4):1781-84.