

# Behandling vid Chronic Fatigue Syndrome

Susanne Merz

socionom

2008

Detta dokument finns på sajten <http://me-cfs.se> på adressen:  
<http://me-cfs.se/Filer/2008-behandling-merz.pdf>

Innehåll	sida
<b>REHABILITERING VID CHRONIC FATIGUE SYNDROME</b> .....	<b>2</b>
DIAGNOSEN CFS .....	2
FÖREKOMST OCH PROGNOSE.....	2
VILKEN VÅRD FÅR SVENSKA CFS-PATIENTER?.....	3
<b>REHABILITERINGENS INNEHÅLL – FÖRDELAT EFTER YRKESGRUPPER</b> .....	<b>5</b>
LÄKARE .....	5
SJKSKÖTERSKA.....	6
NEUROPSYKOLOG.....	6
ARBETSTERAPEUT .....	7
SJUKGYMNAST.....	7
PSYKOLOG/KURATOR .....	8
DIETIST .....	9
<b>VAD VET VI OM CFS?</b> .....	<b>10</b>
KRONISKA INFEKTIONER.....	11
ENDOKRINA AVVIKELSER .....	13
ÖVERKÄNSLIGHET OCH ALLERGI .....	14
CFS OCH FYSISK TRÄNING .....	15
<b>BEHANDLING FRÅN A TILL Ö</b> .....	<b>17</b>
AMANTADIN .....	17
B6.....	17
B12.....	18
FETTSYROR.....	19
FOLSYRA .....	19
KARNITIN .....	20
KOSTOMLÄGGNING.....	21
MAGNESIUM .....	22
PREBIOTIKA .....	22
ZINK .....	23
ÖKAT SALTINTAG .....	23
<b>REFERENSER</b> .....	<b>25</b>

## Rehabilitering vid Chronic Fatigue Syndrome

### Diagnosen CFS

Chronic fatigue syndrome (CFS) kallas ett utmattningstillstånd som varat i mer än sex månader, som inte kan vilas bort och som begränsar patientens aktivitetsnivå avsevärt. Utöver detta krävs att patienten ska ha minst fyra av följande symtom:

- Betydande försämring av korttidsminne eller koncentrationsförmåga
- Ont i halsen
- Ömma lymfkörtlar på halsen eller i axiller
- Muskelvärk
- Värk i flera leder utan svullnad eller rodnad
- Huvudvärk av ny typ, nytt mönster eller annan svårighetsgrad
- Vaknar outsövd
- Försämring i mer än 24 timmar efter ansträngning.

För att ställa diagnosen krävs att patienten är utredd och att andra orsaker till symtomen har uteslutits. Vidare krävs obligatorisk tagning av rutinprover och att en rad andra kriterier beaktats (Fukuda et al. 1994; för diagnosformulär enligt Merz 2002a se bilaga). Ovanstående punkter är en utvidgning av tidigare kriterier som formulerades 1988 av en internationell forskargrupp vid Centers for Disease Control and Prevention (CDC), det amerikanska Smittskyddsinstitutet (Holmes et al. 1988). 1994 års kriterier har år 2003 setts över av samma forskargrupp vid CDC, The International Chronic Fatigue Syndrome Study Group (Reeves et al. 2003) och jag har fått förtroendet att göra peer review för denna publikation, dvs jag ombads granska artikeln innan den accepterades för publicering (Merz 2003).

### Förekomst och prognos

CFS enligt de ovan beskrivna kriterierna är **ingen** synonym för symtomet kronisk trötthet, utan en relativt ovanlig sjukdom. Olin uppskattar förekomsten till 0,5% (Olin 2001). Forskare i USA har genom intervjuer och utredning av stora befolkningsgrupper kommit fram till att 0,235 procent (Reyes et al. 2003) respektive 0,42 procent (Jason et al. 1999) av människorna i USA lider av CFS.

Av patienterna i ovanstående studier, som visade sig uppfylla CFS-kriterierna efter utredningen, hade dock endast 16 procent (Reyes et al. 2003) respektive 19 procent (Jason et al. 1999) redan fått diagnosen CFS.

Utifrån de ovanstående siffrorna kan man uppskatta antalet CFS-patienter i Sverige till minst 20 000, men det kan också vara över 45 000 – vi vet faktiskt inte mera exakt. I mångt och mycket är det en fråga om hur noga man är med att utesluta andra sjukdomar innan man ger diagnosen CFS. Alla är dock överens om att flertalet CFS-patienter är kvinnor, deras andel uppskattas till 60-70 procent (Olin 1999) eller över 80 procent (Reyes et al. 2003). Forskare från det amerikanska Smittskyddsinstitutet hänvisar till en studie enligt vilken mer än en fjärdedel av CFS-patienterna inte var yrkesverksamma (Vernon et al. 2006).

I brist på effektiva behandlingsmetoder är sjukdomen oftast mycket långvarig och enligt flera studier blir bara cirka 10 procent helt återställda (Carruthers et al. 2003). En översiktsartikel (Cairns et al. 2005) anger att mellan 0-31 procent blir helt friska, men då ingick studier om patienter som endast hade *chronic fatigue*, och som rimligtvis borde ha en bättre prognos.

### Vilken vård får svenska CFS-patienter?

“Omhändertagandet av patienter med kroniskt trötthetssyndrom (...) är ett stort problem som vi idag inte tar oss an i Sverige“ skrev docent Birgitta Evengård i Läkartidningen 40/1999. Hon svarade då för den s. k. ME-mottagningen på Huddinge sjukhus som lades ned sommaren 2000 (ME står för myalgisk encefalomyelit, som ofta används som en synonym för CFS).

I hela Sverige finns idag en enda specialistmottagning för CFS kvar, Gottfries-mottagningen vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg.

Detta innebär att det stora flertalet CFS-patienter **aldrig någonsin** träffar en specialist på sin sjukdom. Patienterna är hänvisade till primärvården, där läkarna oftast står handfallna inför deras komplexa sjukdomsbild. Då läkarna inte känne till det stora antalet differentialdiagnoser (Merz 2002a; 2002b) får patienterna sin CFS-diagnos utan fullgod uteslutningsdiagnostik vilket betyder att behandlingsbara sjukdomar förbises. Andra får feldiagnoser som ”utbrändhet” eller ”depression” och blir därmed inte adekvat behandlade. De som får diagnosen CFS får i regel inte den symtomatiska behandling som trots allt finns att få (se ”Behandling från A till Ö”).

Men även en läkare som vill sätta sig in i forskningen har svårt att skilja agnarna från vetet bland alla motsägelsefulla rön om CFS. Anledningen är att det finns olika CFS-definitioner,

t. ex. de äldre s. k. Oxford-kriterierna (Sharpe et al. 1991) som används i ett stort antal publikationer. Dessa kräver inga besvär utöver utmattning, dvs *chronic fatigue*. Resultat från studier där patienter med *chronic fatigue* gradvis har kunnat öka sin fysiska aktivitet kan knappast överföras till patienter med CFS, där ett av de kriterier som ingår i diagnosen är "försämring i mer än 24 timmar efter ansträngning". Den som värderar publikationer om CFS bör alltid kolla att fullständiga CDC-kriterier har använts (Merz 2002b; 2002c; Merz et al. 2002).

Vi kan inte förutsätta att läkare inom primärvården känner till allt detta. Men följden är att de allra flesta CFS-patienter i Sverige inte får ett omhändertagande som baseras på befintlig forskning om sjukdomen.

## **Rehabiliteringens innehåll – fördelat efter yrkesgrupper**

Nedanstående rehabiliteringskoncept omfattar behandling utförd av ett tvärprofessionellt team bestående av läkare, sjukgymnast, kurator, psykolog, arbetsterapeut och sjuksköterska. Konceptet presenteras utifrån hur de olika insatserna kan fördelas mellan yrkesgrupperna. Nedanstående idéer bör ses som förslag där olika delar kan kombineras utifrån befintliga möjligheter.

### **Läkare**

- **Differentialdiagnostik**

CFS är en uteslutningsdiagnos. Med detta menas att det krävs omfattande diagnostik för att om möjligt hitta andra orsaker till patientens besvär. Idag känner vi tack och lov till fler och fler behandlingsbara sjukdomar som kan förväxlas med CFS (Merz 2002a; Merz 2002 b).

Först när symptomen inte kan förklaras av någon annan känd sjukdom kan diagnosen CFS övervägas. Jag vill varna både läkare och patienter att alltför snabbt finna sig i "att det nog måste vara CFS". Det är ingalunda så att man har CFS när man uppfyller CFS-kriterierna. Tvärtom krävs en differentierad och tidskrävande individuell uteslutningsdiagnostik där flera specialister samarbetar kring patienten. Först när detta inte ger några förklaringar kan CFS-diagnosen övervägas.

I dessa fall kan diagnosformuläret för CFS (Merz 2002a) dokumentera om patienten uppfyller kriterierna för CFS (enligt Fukuda et al. 1994) och vilka utredningar som har gjorts. Det vore önskvärt att de differentialdiagnostiska rekommendationerna uppdaterades då det idag finns mer kunskap om differentialdiagnoser och även nya analysmetoder.

- **Information om sjukdomen**

Att samla patienter till ett föredrag om CFS, hur det definieras och vad man idag vet om syndromet ger viktig information som kan hjälpa patienterna att bättre förstå sin sjukdom och förklara sin situation för andra.

- **Symtomatisk behandling**

Även om man inte kan bota en sjukdom vars orsak man inte känner, kan man lindra symptom. Föredrag och kompletterande skriftlig information om symtomatisk behandling (se "Behandling från A till Ö") avrundar den medicinska delen av konceptet. Patienterna bör få rådet att endast prova en behandling åt gången, för att kunna utvärdera resultatet.

## Sjuksköterska

- **Skattning av patienternas besvär**

Skattningsskalan The FibroFatigue scale (enligt Zachrisson 2002; Zachrisson et al. 2002) används för att dokumentera sjukdomsförloppet med större mellanrum, t. ex. en gång i kvartalet. Skattningsskalorna kan indikera om patienterna är i behov av förändringar på arbetsplatsen, sjukskrivning eller hem- och färdtjänst vilket då kan föreslås.

- **Rökavvänjning**

52 procent av kvinnor och 14 procent av männen med CFS är nickelallergiker (Marcusson et al. 1999), dvs nickelallergi är ungefär dubbelt så vanligt hos CFS-patienter som hos friska kontrollpersoner. Tobaksrök innehåller bl. a. nickel (Regland et al. 2001; Bieger 1999a), och rökning kan möjligen också vara en bidragande orsak till blodtrycksfall vid lägesförändringar, som man ofta ser vid CFS (Jay 2001). Patienter som vill sluta röka har därför mycket att vinna. Kanske kan patienten ingå i en grupp av likasinnade, under en sjuksköterskas ledning.

- **Lära patienter att ta injektioner**

Många CFS-patienter får B12-injektioner, ibland flera gånger i veckan. Att kunna ta dessa injektioner själv eller med hjälp av en anhörig kan underlätta vardagen (och spara sjukvårdsutgifter).

## Neuropsykolog

- **Information om kognition och minne**

Problem med kognition och minne är vanliga vid CFS. Enligt en översiktsartikel upplever 50-85 procent av CFS-patienterna kognitiva problem som påverkar bl. a. arbetsförmågan. CFS-patienter är långsammare i sin bearbetning av information, har problem med arbetsminnet och svårt att lära nytt, men inget tyder på att detta skulle orsakas av någon depression eller ångestproblematik (Michiels et al. 2001). En kombination av olika tester har kunnat verifiera problemen med minne, uppmärksamhet, ökad mental uttrötthet samt nedsatt förmåga till informationshantering som CFS-patienter upplever (Capuron et al. 2005), respektive problem med det verbala arbetsminnet (Lange et al. 2005). Man har också kunnat mäta att CFS-patienter har blivit långsammare i sin informationsbearbetning efter fysisk utmattning (LaManca et al. 1998).

Men det finns också studier som inte visade problem med de undersökta kognitiva funktionerna eller gav motsägelsefulla resultat. En studie fann att endast CFS-patienter utan psykiska besvär visade nedsatt reaktionsförmåga, både när det gällde akustiska och visuella uppgifter (DeLuca et al. 2004).

## Arbetsterapeut

- **Ergonomi i vardagsarbetet**

Tips om hur man kan spara krafter i vardagen (som arbetsterapeuter ger till exempelvis patienter med MS) är självfallet av nytta även för CFS-patienter, som inte kan förbättra sin funktionsförmåga genom träning (se "Vad vet vi om CFS?"), utan måste lära sig att hushålla med sina krafter.

- **Minnesträning**

Som redan nämnts påverkar kognitiva svårigheter många CFS-patienters livskvalitet och arbetsförmåga avsevärt. Det vore önskvärt att pröva om minnesträning kan hjälpa CFS-patienter, gärna i form av en studie. Programmet ReMemo tränar arbetsminnet och testas sedan ett par år tillbaka på svenska stroke-patienter. Det vänder sig till vuxna (Olesen et al. 2003) och är en modifikation av programmet RoboMemo som används på barn med koncentrations- och minnesproblem pga ADHD. RoboMemo är numera en etablerad behandling i Sverige (Klingberg et al. 2002; Klingberg et al. 2005). Behandlingen sker under fem veckors tid och omfattar 30-45 minuters träning alla vardagar. Efter en tid följs behandlingen upp med en kortare "boosterträning". Tidigare behövde varje patient en arbetsterapeut eller liknande som coach, som i sin tur får handledning per telefon av en neuropsykolog, men numera finns även möjlighet till träning med en anhörig som har fått handledning (se [www.cogmed.com](http://www.cogmed.com)).

En annan träningsmetod är Tomatis-metoden som inte är lika ansträngande, men där behandlingen pågår under längre tid. I vissa fall kan träningsutrustningen lånas hem. Via speciella hörlurar lyssnar patienten på lugn musik som har bearbetats för att stimulera hjärnan, mer information finns på [www.tomatis.se](http://www.tomatis.se). Tomatis-träning kan beviljas av Försäkringskassan som har avtal med Tomatis. Mig veterligen finns ännu inga studier om behandling med ReMemo eller Tomatis vid CFS.

## Sjukgymnast

- **Individuellt program**

Många CFS-patienter är tvingade till ett så inaktivt liv att de inte klarar av regelbundna besök hos sjukgymnast. Önskvärt är att sammanställa ett individuellt program med skonsamma övningar för stretching, koordination och balans som sedan kan utföras i hemmet. CFS kan inte tränas bort – även om somliga påstår detta (se "Vad vet vi om CFS?"). Tvärtom behöver patienterna få stöd att acceptera sina fysiska begränsningar och lära sig att anpassa sin aktivitetsnivå efter dagsformen.

- **Simning**

Att simma i egen takt kan passa CFS-patienter som klarar att ta sig till simhallen. En del mår bättre av bastubad, andra försämras. Vattengymnastik brukar vara för ansträngande.

- **Avspänning till avslappningsband/CD**

Att använda (eller låna ut) flera band/CD-skivor med avslappningsövningar har fördelen att patienterna kan prova olika varianter för att hitta något som passar just dem, ett band som de sedan kan köpa hem till sig själva.

## Psykolog/Kurator

- **Samtalsstöd**

CFS kan påverka patientens arbetsförmåga, ekonomi, familjeliv, fritid samt möjligheten att använda sig av hela ens intellektuella kapacitet. Ett sådant, om än osynligt, handikapp kan fullständigt radera patientens självbild och kräver mer än enbart ett medicinskt omhändertagande.

Samtal om kris- och sorgereaktioner kan hjälpa patienter att bättre förstå sina egna och anhörigas beteenden. Ett annat ämne kan vara hur sjukdomen påverkar ens livskvalitet. I och med att många med CFS tvingas sluta arbeta och förlorar kontakten med vänner och arbetskamrater finns risk för att patienten blir nedstämd och isolerad. Att om möjligt träffa medpatienter kan hjälpa CFS-sjuka att acceptera sjukdomen och bilda ett nytt nätverk. Samma sak gäller eventuellt medföljande anhöriga.

Den som har CFS ska lära sig att lyssna på sin kropp och våga tydliggöra sina begränsningar så att andra kan förstå och visa hänsyn. Genom samtal kan patienterna lära sig leva med sina begränsningar (coping). Det är dock också viktigt att vara öppen för nya möjligheter, exempelvis kan en nödvändig sjukskrivning innebära att man har mera tid för familjen. Att inte längre kunna utöva tidigare fritidsintressen betyder inte att det inte finns andra möjligheter att gestalta sin tid på ett meningsfullt sätt.



- **Information om sociala rättigheter, bidrag och stöd**

Information om regler för arbetslivsriktad rehabilitering, handikappersättning, färdtjänst, hemtjänst. Patienterna bör veta vem man vänder sig till och hur man går tillväga för att överklaga ett beslut om så behövs. Information om fondmedel kan vara till gagn för den som drabbats hårt ekonomiskt av sjukdomen.

## Dietist

- **Kostomläggning**

Många CFS-patienter klagar över uppkördhet i magen, buksmärtor, kramper och ändrade avföringsvanor. Över hälften av kvinnor med CFS har också nickelallergi och nickel finns i många vanliga livsmedel.

En omfattande kostomläggning som kräver att man vänder på varje livsmedelsförpackning och letar rätt på nya matrecept kan dock tyvärr vara svår eller omöjlig att genomföra för patienten på hemmaplan.

Två olika dieter kan prövas vid CFS:

- 1) Individuell eliminationsdiet för patienter med colon irritabile (Werbach 2002).
- 2) Nickelreducerad kost (Regland et al. 2001; Bieger 1999a; Bieger 1999b).

Båda dessa dieter beskrivs i "Behandling från A till Ö". Problemet är att de kräver relativt mycket av patienten – och att kostråden är tämligen olika. Förmodligen är det så att vissa svarar bättre på den ena och andra bättre på den andra dieten, beroende på vad den enskilde patienten tål eller inte tål.

Den individuella eliminationsdieten ligger nära den glutenfria vegankosten, som har visat sig ge resultat hos många reumatiker (Hafström et al. 2001). Fet fisk och olivolja, som minskar reumatiska besvär (Hagfors et al. 2005), borde även vara till nytta vid CFS (se stycket om fettsyror i "Behandling från A till Ö").

## Vad vet vi om CFS?

CFS är en kriteriediagnos som ges efter att andra orsaker till symtomen uteslutits. Det finns alltså ingen markör, eller inget prov, som bevisar att en patient har CFS. Detta betyder dock inte att CFS-patienter saknar förändringar i gängse parametrar! De gångna årens forskning har visat ett stort antal avvikelser i laboratorieprover hos patienterna, men ingen typisk CFS-bild (Logan et al. 2001; Evengård et al. 1999; Buchwald et al. 1995; Hilgers et al. 1994). CFS är helt enkelt ingen enhetlig sjukdom, utan ett samlingsbegrepp för en grupp olika sjukdomar som ger en liknande symtombild.

För en tid sedan fastslog det amerikanska Smittskyddsinstitutet CDC att man genom egna studier har kunnat visa att CFS har biologiska orsaker då man har hittat avvikelser i ett antal relevanta gener. Enligt tidskriften Science betraktar CDC detta resultat som banbrytande. Men striden om bakgrunden till CFS är knappast över. Science kritiserar att forskarna inte använde polymerasekedjereaktion (PCR) för att bekräfta att genernas DNA verkligen är uttryckt hos patienterna. Dessutom kritiseras att de olika forskargrupper som studerade samma klientel för CDC:s räkning har haft ett alldeles för litet patientunderlag (Kaiser J 2006). Fang och medarbetare analyserade exempelvis endast 19 patienters gener (Fang et al. 2006) – publikationens titel är direkt missvisande. En annan grupp undersökte 40 kvinnliga patienter och hittade 14 gener som var förknippade med fem olika aspekter av utmattning (Whistler et al. 2006).

Delvis bekräftar dessa resultat tidigare fynd. Kaushik och medarbetare – som använde PCR – undersökte 25 patienter och fann tecken på en komplex CFS-patogenes då man hittade 16 avvikande gener som är inblandade i bland annat mitokondriernas funktion, T-cellaktivering, oxidativ stress eller kroppens reaktion på kroniska virusinfektioner (Kaushik et al. 2005). Problemet är bara att alla dessa studier borde ha gjorts med *betydligt* större patientgrupper som underlag.

En sak får dock inte glömmas: Att ge diagnosen CFS är ingalunda ett mål i utredningen, utan ett tecken på att man har misslyckats med att hitta någon annan förklaring till patientens besvär. Huvudmålet med CFS-utredningen är alltid att försöka identifiera och behandla kända orsaker till oförklarlig trötthet! Från den första listan med differentialdiagnoser (Holmes et al. 1988) har kunskapen om sjukdomar som kan ligga bakom CFS-besvären ökat allt mer (Carruthers et al. 2003; Merz 2002a; Merz 2002b). Idag genomförs utredningen tyvärr inte alltid med den noggrannhet och sakkunskap som krävs. Detta innebär att behandlingsbara sjukdomar förbises.

Diagnosen CFS enligt gällande kriterier förutsätter en noggrann anamnes som omfattar patientens medicinska och psykosociala bakgrund, en undersökning av patientens psykiska hälsa, en fullständig kroppslig undersökning och obligatorisk provtagning, för att utesluta vanliga sjukdomar (Fukuda et al. 1994). Då det har visat sig att denna provtagning inte varit tillräcklig, har man föreslagit ytterligare utredningar (Carruthers et al. 2003; Reyes et al. 2003; Bates et al. 1995; Hilgers et al. 1994). Jag vill särskilt rekommendera Carruthers och medarbetares omfattande rapport för vidare läsning.

Steget till en CFS-diagnos kräver många delmoment som har sammanställts i ett utredningsformulär, som även patienten bör få en kopia på (Merz 2002a). Detta formulär sammanfattar kriterierna enligt Fukuda (Fukuda et al. 1994). Syftet är att säkerställa en fullständig diagnostik enligt gällande kriterier, att dokumentera vilka ytterligare undersökningar som är gjorda, samt att ha patientens utgångsvärden som referens för framtida provtagning. Om patienten även lider av andra neurosomatiska sjukdomar, t. ex. fibromyalgi, bör även dessa dokumenteras (se Olin 2001 för en översikt).

Komaroff/Buchwald fastlog i en tidig översiktsartikel att CFS kännetecknas av ett överaktivt immunsystem, störningar i olika hypothalamus-hypofys-axlar och infektioner (Komaroff et al. 1998). Allt talar för att dessa störningar orsakas av en grupp olika sjukdomstillstånd som alltså kräver **individuell utredning och behandling**. Redan när kriterierna fastställdes första gången 1988 utgick man ifrån att det kunde finnas flera orsaker till CFS (Holmes et al. 1988). Detta har ofta glömts bort, både forskning och behandlingsstudier har länge utgått ifrån att man ska hitta *en* gemensam orsak eller *ett* botemedel för alla CFS-patienter. Först ganska nyligen har man försökt att definiera subgrupper bland dem med CFS (Vollmer-Conna et al. 2006). En noggrann genomgång av den medicinska litteraturen visar också att patienter med CFS-symtom visade sig ha ett stort antal andra sjukdomar (Merz 2002a; Merz 2002b). Bara inom neurologi och reumatologi finns det t. ex. många sjukdomar som kan misstolkas som CFS. Här begränsar jag mig till exempel på några kroniska infektioner, endokrina rubbningar och överkänslighet/allergi, som kan orsaka CFS-liknande besvär. Listan på sjukdomar som kan ge CFS-liknande besvär är i själva verket mycket, mycket längre. Mitt råd är att alltid utgå från den enskilde patientens besvär vid tidpunkten för insjuknandet.

### Kroniska infektioner

Immunsystemet hos CFS-patienter är ofta kroniskt aktiverat, men det finns inga typiska immunologiska avvikelser. Den tidiga hypotesen att ett hittills okänt virus skulle kunna orsaka CFS har nu övergetts av forskarna, då CFS framstår som ett multifaktoriellt tillstånd

(Komaroff et al. 1998). Med tanke på symtom, insjuknande och ibland epidemisk förekomst av CFS verkar dock olika infektioner ha en viktig roll i syndromets uppkomst. Vid ständiga eller återkommande infektionssymtom bör man även tänka på immunbristsjukdomar som differentialdiagnos (Merz 2002b).

Svenska forskare har beskrivit synnerligen goda behandlingsresultat genom att modulera immunsystemet hos en liten grupp svårt sjuka kvinnor med dubbeldiagnosen CFS och fibromyalgi genom regelbundna injektioner med staphylokokk-vaccin (Zachrisson et al. 2004). Tyvärr kan inte denna behandling testas i större skala så länge det inte finns något vaccin utan tillsatser som eventuellt kan skada dessa känsliga patienter.

Hos en stor grupp bland CFS-patienter har man upptäckt en lågmolekylär form av ett enzym vars namn förkortas till 2-5A/RNase L. Enzymet 2-5A reglerar virusförsvaret och den lågmolekylära enzymformen är mera aktiv än det normala enzymet (Suhadolnik et al. 1997). Olika virus har påvisats hos subgrupper bland CFS-patienter, t. ex. humant herpesvirus 6 (Nicolson et al. 2003), cytomegalovirus (Lerner et al. 1997 vars patienter uppfyllde CDC 1988-kriterier) eller parvovirus B19 (Jacobson K et al. 1997).

CFS-symtom uppträder även i samband med bakteriella infektioner, exempelvis chlamydia pneumoniae, som också kallas TWAR (Chia et al. 1999; Nicolson et al. 2003). Flera publikationer har uppmärksammat likheten mellan CFS och borrelios (Komaroff et al. 1998). Även mindre kända fästingöverförda intracellulära infektioner som anaplasmos (tidigare kallat Ehrlichios eller HGE) och Babesios (en intraerytrocytär parasitsjukdom) kan komma ifråga som orsak till CFS-liknande symtom (Merz 2002a; Merz 2002b).

Med nya högsensitiva analysmetoder har man hittat mykoplasmainfektioner hos belgiska CFS-patienter (Nicolson et al. 2003; Nijs et al. 2002; Vojdani et al. 1998). En av studierna påvisade mykoplasma hos nästan 70 procent av patienterna. I första hand förekom infektioner med *M. hominis*, men även med *M. fermentans*, *M. pneumoniae* och *M. penetrans*. Hos de sjukaste europeiska patienterna förekom dessutom flera infektioner (Nicolson et al. 2003). Upprepade, mycket långa antibiotikakurer gav goda resultat hos försökspersonerna. Forskarna är noga med att påpeka att mykoplasma inte alltid är sjukdomsorsaken, utan att infektionen även kan vara en följsjukdom.

Dessa forskningsresultat inger hopp om bot för en del CFS-patienter. Problemet ligger i den högsensitiva och kostsamma tekniken som behövs för diagnosen, alternativt kyltransport av blodet till laboratorierna i utlandet.

## Endokrina avvikelser

Många metabola sjukdomar utvecklas inom loppet av flera år och symtomen kan länge vara ospecifika. Sköldkörtelsjukdom är vanligt vid CFS och en underfunktion av sköldkörteln är inget uteslutningskriterium för CFS-diagnosen. Betydande viktförändringar, fettansamling kring buken, skäggväxt hos kvinnor eller minskat könshår/hår i axiller, brunfärgning av hud och slemhinnor, höga blodfetter eller minskad libido kan ge indikationer om andra endokrina rubbningar.

Många CFS-patienter visar vid ACTH-belastning tecken på en lätt hypofysinsufficiens (Scott et al. 1998) och hydrokortison i låg dos har i en studie visat sig hjälpa cirka en tredjedel av CFS-patienterna. I och med att risken för en minskning av den kroppsegna kortisolproduktionen föreligger, kan dock inte denna behandling rekommenderas (Cleare et al. 1999) om ingen klar kortisolbrist föreligger. En annan tanke är att det vattensparande hormonet vasopressin, som också bidrar till kortisolinsöndring, skulle vara felreglerat (Scott et al. 1998; Scott et al. 1999), vilket kan vara rimligt med tanke på att många CFS-patienter har en ökad urinmängd.

Det har även föreslagits att CFS i vissa fall kan vara en subklinisk variant av Addisons sjukdom (Baschetti 1999). Detta skulle kunna förklara varför många CFS-patienter får blodtrycksfall när de ställer sig upp, ett typiskt tecken för aldosteronbrist (eller hypovolemi av andra orsaker). Ett enkelt sätt att upptäcka detta är att mäta blodtryck liggande och stående med ett par minuters mellanrum, gärna flera gånger efter att patienten har rest sig upp (Carruthers et al. 2003). Hos symtomatiska patienter ser man då att blodtrycket sjunker när patienten ställer sig upp eller att pulsen ökar. Aldosteronbrist behandlas med fludrokortison, men fludrokortison som monoterapi (Rowe et al. 2001) eller i kombination med hydrokortison (Blockmans et al. 2003) har inte visat någon effekt hos CFS-patienter. Då man inte observerade några förändringar i vätskestatus (läs: viktökning) förvånar inte detta resultat. Rowe och medarbetare beskriver att deras opublicerade pilotstudie visade god klinisk effekt. Det vore därför intressant att genomföra en studie där patienterna uppmanas att äta mera salt, dricka mer och där fludrokortison dosen bestäms individuellt, så att den kan bli högre än i studien, om så behövs.

Dehydroepiandrosteron (DHEA), ett förstadium till manligt könshormon som förekommer hos båda könen, är ofta lågt vid CFS och behandling med DHEA har gett positiva resultat (Kuratsune et al. 1998a). DHEA kan dock inte rekommenderas så länge vi inte vet mer om långtidseffekterna.

Även ovanliga sjukdomar såsom autoimmuna polyendokrinopatier (Sterzl et al. 1996), hypofyssjukdomar eller endokrina tumörer kan misstolkas som CFS.

Ett engelskt forskarlag har hittat lägre IGF-1 (indikator för tillväxthormoninsöndring) hos CFS-patienter jämfört med friska kontroller (Allain et al. 1997). I och med att tillväxthormon inte är livsnödvändigt kan brist på tillväxthormon förbli oupptäckt under mycket lång tid. Lågt IGF-1 kan även ha andra orsaker, men de som lider av tillväxthormonbrist kan behandlas idag.

Vi hittar fler subgrupper med endokrina avvikelser bland CFS-patienterna. Kvinnor med menstruationsproblem och cystor på äggstockarna är överrepresenterade bland CFS-patienter (Harlow et al. 1998).

### Överkänslighet och allergi

Rinnande näsa, röda ögon, klåda och astma är typiska symtom på det som kallas för typ I-allergi. Men det finns andra allergiformer som är svårare att spåra i och med att symtomen är mera ospecifika: Utmattning, muskel- och ledvärk, hjärtklappning, svettattacker (utan samband med motion), depressioner, panik- och ångestattacker kan alla orsakas av allergi! I CFS-sammanhang är exempelvis typ IV-allergier viktiga att känna till. Symtomen kan komma först efter ett par dagar och allergimedicin hjälper inte mot sådan överkänslighet (Mackarness 1991; Hofman et al. 1997; Flade 2000).

Antagligen kan typ IV-allergier mot metaller spela en roll i uppkomsten av CFS (Bieger 1997; Bieger 1999b). CFS-patienter lider signifikant oftare av nickelallergi (Regland et al. 2001; Marcusson et al. 1999), men även andra metallallergier förekom (Marcusson et al. 1999). I den senare studien använde man sig av hudtest med metallsalter, som dock gav symtom hos några av patienterna (Marcusson 1999), varför jag inte kan rekommendera detta test. En liten studie (som inte handlade om CFS-patienter) har kunnat visa att oralt intag av nickel ledde till att hudutslag och eksem blossade upp hos vissa nickelallergiska patienter (alla dessa patienter fick också hudutslag på stället där man hade genomfört hudtestet). Man kunde inte se några förändringar när det gällde nickelupptag, transport, fördelning i vävnaden eller utsöndring, utan endast förändringar i immunologiska faktorer. Bl. a. hade de som var känsliga för nickel låga värden av IL-5 före försöket och förhöjda värden efteråt. Antalet lymfocyter minskade, vilket tolkades som ett tecken på att T-lymfocyterna vandrade in i vävnader, t. ex. mag-tarmkanalens slemhinnor (Boscolo et al. 1999). MELISA-testet (ett in-vitro-test, dvs ett blodprov) belastar inte denna känsliga

patientgrupp (Regland et al. 2001; Bieger 1999b; Stejskal et al. 1996). MELISA-testet är dock omstritt och således finns det inget säkert och allmänt accepterat test.

För att diagnostisera typ IV-allergi mot livsmedel används in-vitro-testet LTT, som är dyra och inte heller allmänt accepterade. Det som återstår är att pröva sig fram. Patienter som visar sig lida av en typ IV-allergi kan bli helt friska om de helt kan undvika allergenet (Hofmann et al. 1997). De här beskrivna dieterna (se "Behandling från A till Ö") kan vara ett enkelt sätt att komma tillrätta med vanliga typ IV-allergier.

En bidragande orsak till uppkomsten av allergier anses vara en s. k. otät tarm. Tarmarnas uppgift är att släppa igenom de näringsämnen som kroppen behöver, men att *inte* släppa igenom miljögifter och slaggämnen som belastar kroppen. Om ämnen som inte borde komma in i blodet passerar tarmbarriären kan de förmodligen ge upphov till allergier och även autoimmuna sjukdomar. De senare uppstår när kroppens immunförsvar i stället för att angripa inkräktaren av misstag riktas mot kroppsegen vävnad med liknande proteinstruktur. Allergier i sin tur ökar tarmens genomsläpplighet och det gör också infektioner – CFS-cirkeln är sluten.

### CFS och fysisk träning

Ett av CFS-symtomen enligt gällande kriterier är "försämring i mer än 24 timmar efter ansträngning" (Fukuda et al. 1994). Mycket riktigt rapporterar CFS-patienter att de kan bli försämrade under en längre tid efter till synes lätta fysiska eller mentala ansträngningar (Michiels et al. 2001).

Men framför allt i den anglosaxiska litteraturen och från psykiatrer som arbetar med CFS-patienter finns ett stort antal publikationer där gångträning, ofta i kombination med kognitiv beteendeterapi, anses kunna hjälpa eller rentav bota CFS-patienter. Hur går detta ihop?

Jag har tidigare gått igenom samtliga studier som enligt en översiktsartikel (Whiting et al. 2001) skulle ha visat att kognitiv terapi (CBT) och/eller gångträning skulle ha effekt vid CFS. En kritisk granskning visade att studierna som använde gällande CFS-kriterier **inte** kunnat visa någon positiv effekt, medan studierna som visade positiva effekter använde **andra** än CDC-kriterierna (Merz 2002b; 2002c; Merz et al. 2002). I regel har det handlat om de s. k. Oxford-kriterierna, som visserligen använder namnet CFS, men som inte kräver fler besvär än kronisk utmattning, dvs beskriver *chronic fatigue*.

En ofta citerad studie av Prins och medarbetare, som inte fanns med i Whitings översiktsartikel, har fått kritik därför att man använt ofullständiga CFS-kriterier (Chaudhuri 2001; Vermeulen et al. 2001). Dessutom hade studien ett enormt bortfall – endast 55 av 93 patienter som lottades till kognitiv beteendeterapi fullföljde behandlingen. Resultaten kunde inte heller övertyga: "A significant treatment effect on quality of life, psychological wellbeing, and work rehabilitation was only found in the comparisons of CBT with support groups and not between CBT and natural course" (Prins et al. 2001, s. 846).

Det finns alltså **inget** vetenskapligt stöd för att träning och/eller kognitiv beteendeterapi skulle hjälpa mot den kroniska utmattningen som har gett syndromet CFS (definierat enligt Fukuda et al. 1994) sitt namn.

Däremot finns några studier som visar på fysiska förändringar som skulle kunna förklara utmattningen: Nijs och medarbetare har i en sammanställning visat att CFS-patienter i vissa (dock inte alla) studier visade bl. a. sämre maximal syresättningsförmåga, nedsatt maximal hjärtfrekvens och ökad laktatproduktion (Nijs et al. 2004).

Sorensen och medarbetare har provocerat fram förhöjda värden av komplement C4a efter ett belastningstest och kunnat se en korrelation med försämringar beträffande huvudvärk, ledvärk och kognitiva svårigheter som patienterna upplevde. Forskarna föreslår förhöjda värden av C4a sex timmar efter fysisk ansträngning som en potentiell CFS-markör (Sorensen et al. 2003).



## Behandling från A till Ö

CFS betraktas idag som ett multifaktoriellt tillstånd, vilket innebär att **utredning och behandling alltid måste vara individuell**. Symtomatisk behandling är intressant för de patienter där utredningen inte ger stöd för någon annan känd diagnos. För en översikt beträffande symtomatisk behandling se Werbach 2000.

Nedanstående sammanfattning tar endast upp studier som kunde visa positiva resultat, men oavsett vilken av behandlingarna nedan det gäller bör det påpekas att ytterligare forskning behövs. I nuläget är antalet studier mycket lågt, nästan alla studier är alldeles för små, den vetenskapliga kvaliteten skiftar och ibland är resultaten inte heller konklusiva. Det kan bero på att patienturvalet har skett utifrån olika kriterier eller att bara vissa patienter förbättras av den studerade behandlingen så att man inte kan se en signifikant effekt för hela gruppen. Det vi nästan helt saknar kunskap om är vad som kännetecknar de subgrupper av patienter som förbättras av en viss form av behandling. Bara kontrollerade studier kan ge oss den kunskapen.

Denna sammanställning är tänkt som en överblick och inte som en rekommendation. Jag kan alltså inte ta ansvar för någons behandling. En behandling måste alltid planeras av läkare och patient utifrån den enskildes situation.

### Amantadin

Amantadin, ett antiviralt läkemedel som under namnet Virofral tidigare användes mot trötthet och värk vid MS (men som avregistrerades när det kom bättre mediciner mot MS), har visat sig hjälpa enstaka CFS-patienter. Flertalet patienter hade dock problem att tåla medicinen (Plioplys et al. 1997). En annan studie med bara fyra patienter (som uppfyllde de mer restriktiva CDC-kriterierna enligt Holmes et al. 1988) visade att alla förbättrades av 200 mg amantadin dagligen, även om ingen blev symtomfri. Om medicinen har effekt brukar den komma snabbt, men den försvinner när man avslutar behandlingen (Bowman et al. 1997). Kapslar à 50 mg kan skrivas ut av svenska läkare och tillverkas *ex tempore* av Apoteket AB. De tas i doseringen 2x1, vilket kan trappas upp till 2x2 dagligen. För att undvika sömnstörningar tas medicinen ej senare än på eftermiddagen.

### B6

Vitamin B6 behövs för att omvandla vissa aminosyror till aminer som fungerar som signalämnen i hjärnan, bl. a. serotonin och dopamin. Brist kan därför leda till nedstämdhet och försämrad hjärnfunktion. En brittisk studie (som dock inte använde gällande kriterier

utan är en studie på *chronic fatigue*) relaterar patienternas depressiva symtom till bristen på pyridoxin (Heap et al. 1999). Behandling med pyridoxin (Benadon 300 mg) under ett par månaders tid kan enligt beprövad erfarenhet lindra lättare nedstämdhet även hos patienter med CFS. Att om så är möjligt pröva alternativ till SSRI känns angeläget sedan de moderna antidepressiva preparaten har visat sig ge allvarliga utsättningsbesvär som liknar CFS-symtomen (Hedenmalm 2004; Stahl et al. 1997). Många CFS-patienter tål inte heller antidepressiva. Mig veterligen finns ingen förklaring till detta fenomen.

## B12

Brist av vitaminerna B12 och folsyra är vanliga i den svenska befolkningen, framför allt hos äldre. Normala blodvärden utesluter inte vävnadsbrist (Hultberg et al. 2003; Löck 2001). Orsaker till B12 brist kan vara vegankost och dåligt näringsupptag pga kronisk atrofisk gastrit, Celiaki, Mb Crohn m fl (Lindgren 2000) – sjukdomar som alla kan misstolkas som CFS.

En liten svensk studie med patienter som uppfyllde kriterierna för både CFS (CDC 1988) och fibromyalgi visade att många av patienterna hade B12-brist i centrala nervsystemet trots normala blodvärden (Regland et al. 1997). Behandling med vitamin B12 i kombination med andra B-vitaminer under lång tid ger oftast goda resultat. Werbach menar att vitamin B12 i farmakologiska doser verkar ha en smärtstillande effekt. Man har också sett att många CFS-patienter har deformerade röda blodkroppar, vars antal reducerades efter en injektion med 1 000 mcg cyanocobalamin. Möjligen är de deformerade röda blodkropparna inte tillräckligt flexibla för att kunna passera de minsta kapillärerna, vilket då skulle kunna leda till försämrad mikrocirkulation och syrebrist i vävnaderna. Werbach nämner ett behandlingsförsök med doser mellan 2 500 och 5 000 mcg cyanocobalamin varannan eller var tredje dag, som ledde till förbättringar hos 50-80 procent av patienterna. Ett annat behandlingsförsök med mellan 3 000 mcg hydroxycobalamin fyra gånger i veckan och 9 000 mcg om dagen gav också förbättringar hos ett stort antal patienter (Werbach 2000). Detta är extremt höga doser, men i och med att B-vitaminerna är vattenlösliga kissas överskottet ut. Mig veterligen finns heller inga rapporter om biverkningar av behandling med B12. Det finns olika typer av B12. I Sverige behandlas många CFS-patienter med preparatet Mekobalamin som förskrivs *ex tempore* (Regland 1999; Merz 1999). Mekobalamin innehåller metylkobalamin (som till skillnad från cyano- och hydroxycobalamin inte behöver omvandlas i kroppen) och som är fritt från aluminiumföreningar och sesamolja som ingår som tillsatser i andra injicerbara B12-preparat. En del patienter upplever att de behöver injektioner med en ampull Mekobalamin

à 2 ml varannan dag. Mekobalamin tillverkas av Apoteket Produktion & Laboratorier, styrkan är 5mg/ml. Varje förpackning innehåller 10 ampuller.

### Fettsyror

Omega 3-fettsyrorna eicosapentaensyra (EPA) och docosahexaensyra (DHA) har visat sig minska besvären hos patienter med CFS (Puri et al. 2004; Puri 2004). Förutom i fisk förekommer omega 3-fettsyrorna i mindre mängder även i valnötter, vetegrodds- och rapsolja, soja m fl. De anses vara av värde för att förbygga eller behandla autoimmuna sjukdomar, njursjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar, cancer, artrit, osteoporos och SLE (Bhattacharya et al. 2006). Detta beror på att EPA och DHA har vasodilatoriska, antitrombotiska och antiinflammatoriska effekter. Behandling med dessa fettsyror i tillräcklig mängd minskar produktionen av de proinflammatoriska cytokinerna TNF- $\alpha$ , IL-6 och IL-1 $\beta$  inom ett dygn (Bhattacharya et al. 2006). Hos CFS-patienter har man hittat förhöjda nivåer av TNF-  $\alpha$  och IL-6, men även en rad andra cytokiner (Logan et al. 2001). Tamizi far och medarbetare påminner om att CFS-symtomen är identiska med besvären som orsakas av behandling med IL-1 och påpekar att cytokinerna inte hämmas helt utan moduleras, samt att effekten är reversibel (Tamizi far et al. 2002). I en studie på möss visade oljan med mest EPA i förhållande till DHA bäst effekt (Bhattacharya et al. 2006).

En studie som jämförde 42 CFS-patienter med friska kontroller visade signifikant lägre halter av framför allt arachidonsyra (som omvandlas i kroppen till olika eicosanoider) och DHA hos dem med CFS (Liu et al. 2003). Behandlingsförsök har visat förbättring efter behandling med preparat som innehöll höga halter av EPA och alla patienter var bättre efter 8-12 veckors behandling (Puri 2004). En fallstudie beskriver effekten hos en rullstolsbunden CFS-patient där daglig behandling med 10 kapslar av fiskolja preparatet eye q (motsvarande en dygnsdos av 930 mg EPA, 290 mg DHA, 100 mg gammalinolensyra och 16 mg vitamin E) efter 6-8 veckor ledde till en tydlig förbättring. Efter 16 veckor kunde patienten gå några meter utan stöd och patientens ventrikelvolymer som tidigare var ökad hade minskat avsevärt (Puri et al. 2004).

### Folsyra

Svenska forskare har upptäckt att vissa CFS-patienter har en genetisk förändring, de är homozygota för C677T- mutationen. Dessa patienter förbättras om de behandlas med folat i kombination med vitamin B12. Doseringen av folat var 5 mg 1-2 gånger om dagen (Regland et al. 2002). Werbach föreslår att behandlingsförsöket bör pågå i minst ett par månader (Werbach 2000). En studie (enligt CDC-kriterierna från 1988) visade att det är vanligare med folatbrist bland manliga CFS-patienter, som ju annars är

underrepresenterade vid denna diagnos (Jacobson W et al. 1993). Tidigare har samma forskargrupp visat låga folsyrevärden hos patienter med virus- och mykoplasmainfektioner (Jacobson W et al. 1987) som ju båda kan spela roll i vissa fall av CFS. Logan påpekar att låga folsyrevärden i kombination med lågt serumferritin ofta förekommer vid celiaki, som är en viktig CFS-differentialdiagnos då patienterna kan ha neurologiska problem medan gastrointestinala symtom kan saknas (Logan et al. 2001). Mätning av folsyra ska ske i serum för bästa resultat, men det kan ändå föreligga brister i vävnaderna (Hultberg et al. 2003).

## Karnitin

Muskelvärk och ökad uttrötthet av muskulaturen kan bl. a. orsakas av karnitinbrist/rubbningar i karnitinomsättningen, dvs en ofta behandlingsbar differentialdiagnos till CFS (Vielhaber et al. 2004; Famularo et al. 2004). I 30 procent av fallen är orsaken en mitokondriell sjukdom (Vielhaber et al. 2004). Flera forskare ser CFS som en mitokondriell störning (Famularo 2004; Logan et al. 2001), vilket också har bekräftats i en liten genetisk studie av CFS-patienter (Kaushik et al. 2005). En forskargrupp som även undersökte svenska patienter har hittat låga karnitinvärden hos CFS-patienter, vilket skulle kunna förklara patienternas muskelsmärter och svaghet, lågt blodtryck och återkommande infektioner (Kuratsune et al. 1998b). Enligt Werbach kan serumkarnitinnivåerna tjäna som mått för sjukdomens svårighetsgrad och patientens funktionsförmåga (Werbach 2000). Vermeulen och medarbetare har rapporterat förbättringar hos cirka 60 procent av CFS-patienter som behandlats med karnitin trots normala värden (Vermeulen et al. 2004). L-karnitin har en immunmodulerande effekt genom att nedreglera IL-1; IL-6, TNF- $\alpha$ . Det stimulerar tillväxtfaktorn IGF-1 (som ofta är låg hos CFS-patienter) och har visat sig av betydelse för att försöksdjur ska kunna överleva en infektion (Famularo et al. 2004). Enligt en öppen studie förbättrade behandling med acetylkarnitin framför allt den mentala tröttheten, medan propionylkarnitin förbättrade den generella utmattningen. Båda formerna, (i doseringen 1 g två gånger om dagen) förbättrade de kognitiva besvären objektivt, men smärtan påverkades inte. Att kombinera acetylkarnitin och propionylkarnitin var minst effektivt. Knappt 10 procent av patienterna avbröt behandlingen då de kände sig överstimulerade och besvärades av sömnlöshet (Vermeulen et al. 2004). L-karnitin tåls annars väl och hjälper framför allt de svårast sjuka CFS-patienterna (Plioplys et al. 1997). Det är också Plioplys som anser att cirka en tredjedel av CFS-patienterna förbättras av L-karnitin (Werbach 2000). Den rekommenderade dygnsdosen är 2-3 g, fördelat i 2-3 doser (Vermeulen et al. 2004; Vielhaber et al. 2004; Plioplys et al. 1997), medan Werbach menar att det kan behövas så mycket som 6 g om dagen. Apoteket tillverkar L-karnitin *ex tempore* i form av oral vätska

200mg/ml, med eller utan en (onödig) smaktillsats. Behandlingen kan utvärderas först efter ett antal månader och effekten försvinner snabbt när medicineringen avslutas.

## Kostomläggning

Två olika former av kostomläggning kan prövas vid CFS:

### 1) Individuell eliminationsdiet

Många CFS-patienter har även mag-tarmproblem. Werbach föreslår att man vid *colon irritabile* bör utesluta mjölk, vete, ägg och citrusfrukt under en tvåveckorsperiod för att se om det sker en förbättring. (Författaren föreslår att även utesluta vinäger och citrusfrukt). Sedan kan man var tredje dag lägga till ett av dessa livsmedel och se om besvären återkommer. Livsmedel som ger besvär bör sedan uteslutas permanent (Werbach 2002). Logan hänvisar till en studie där patienterna förutom vete och mjölk även skulle utesluta benzoat, nitrit, nitrat, färgämnen och andra livsmedelstillsatser och där 90 procent av dem som genomförde dieten rapporterade en förbättring. Hälften av patienterna avbröt dock denna studie. Han rekommenderar att patienterna bör föra en kost- och symtomdagbok för att kunna se vilka livsmedel de inte tål (Logan et al. 2001).

Mackarness påpekar att livsmedel man inte tål ofta kan vara sådana man känner sig sugen på och jämför med en alkoholist vars symptom lindras tillfälligt av en "återställare". Även besvär som utmattning, muskel- och ledvärk, hjärtklappning, svettattacker (utan samband med motion), depressioner, panik- och ångestattacker m fl – alltså inte bara *colon irritabile!* – kan tyda på en överkänslighet mot livsmedel. Han varnar också för mycket allvarliga reaktioner när ett livsmedel patienten inte tål återinsätts (Mackarness 1991). Försämringen kan komma först efter ett par dagar och allergimedicin hjälper inte mot sådan överkänslighet då den inte är IgE-medierad. Man har kunnat visa att patienterna har fått förhöjda värden av interleukin 4, interferon gamma och TNF- $\alpha$  när de fick mat de inte tålde (Logan et al. 2001).

Patienter som tycker att de har fått hjälp av eliminationsdieten kan sedan pröva sig fram ytterligare för att inte behöva begränsa kosten mer än nödvändigt. Enligt författarens erfarenhet kan en del patienter som inte tål komjölkprotein trots allt äta helfeta mjölkprodukter som vispgrädde och smör (som innehåller mest fett och väldigt lite protein), samt produkter av får- och getmjölk. Många tål även fil, yoghurt och ost. Den som inte tål vete klarar ofta andra sädeslag som råg, dinkel, korn mm. Patienter som inte heller tål dessa sädeslag bör utredas för glutenintolerans.

## 2) Nickelreducerad kost

Denna diet har med framgång prövats vid CFS (Regland et al. 2001), då nästan dubbelt så många CFS-patienter än friska försökspersoner har nickelallergi (Regland et al. 2001; Marcusson et al. 1999). Dieten innebär att man i möjligaste mån utesluter framför allt kakao, te, nötter, torkade baljväxter, frön, mörkgröna grönsaker, kål, sojaprodukter, fullkornsprodukter, inälvsmat, korv, torkad frukt, hallon, bananer, körsbär, persika, ost, alkohol och skaldjur. Man bör inte koka sura livsmedel i rostfria kärl och helst spola någon liter vatten när det stått stilla i kranen mer än 2-3 timmar. Även vissa vattenkokare kan avge nickel (Bieger 1999a; Möller 1994; Christenson utan årtal). Vid nickelallergi krävs dessutom nickeleliminering i vardagen: Smycken, vardagsföremål som knappar, verktyg, saxar, handtag m fl (Christenson utan årtal) och även smink kan innehålla nickel. Att sluta röka kan lindra CFS-symtomen då tobaksrök innehåller nickel (Regland et al. 2001; Bieger 1999a).

För att undvika näringsbrister bör patienter som tvingas till omfattande kostförändringar pga överkänslighet få träffa en dietist.

## Magnesium

En studie som mätte magnesium i urin före och efter en magnesiuminfusion kom fram till att nästan hälften av patienterna, där halva gruppen hade *chronic fatigue* och resten CFS, visade sig ha för låga magnesiumreserver i kroppen, ofta i kombination med låga albuminvärden. Under de tre månaderna som studien pågick behandlades patienterna med magnesiumtabletter (10 mg/kg/dag). En orsak till låga magnesiumnivåer kan vara frisättning av stresshormoner, både katekolaminer och kortikoider (Werbach 2000). Låga magnesiumvärden leder till ökad insöndring av inflammatoriska cytokiner som anses ligga bakom CFS-patienternas besvär (Manuel y Keenoy et al. 2000). Detta bekräftar resultaten från en äldre liten studie (som dock inte använde gällande kriterier för CFS) och som visade låga magnesiumreserver i kroppen hos kroniskt utmattade patienter (Cox et al. 1991). Då magnesium verkar intracellulärt anser Cox och medarbetare att blodvärdena inte är tillförlitliga. Werbach citerar en klinisk verksam läkare som såg en förbättring hos 40 procent av CFS-patienterna och anger att förbättringen av fibromyalgismärtor brukar komma efter två dagar medan förbättringen av fatigue börjar efter två veckor. Han föreslår att behandla med 600 mg magnesium per dag och utvärdera detta efter 8 veckor (Werbach 2000).

## Prebiotika

Mjölksyrebakterier behövs för att återställa tarmfloran som ofta har skadats av upprepade antibiotikakurer. Logan och medarbetare sammanfattar att CFS-patienter har låga halter av bifidobakterier och förhöjda värden av enterokocker. Högre halter av aeroba enterokocker gav svårare neurologiska och kognitiva problem. Logan förmodar också ett samband mellan låga halter av prebiotika och depression. Han anser att deprimerade patienter i 30 procent av fallen även lider av *colon irritabile*, vilket i sin tur förknippas med bl. a. minskat antal lakto- och bifidobakterier (Logan et al. 2005). (För en översikt se Bengmark 2006).

### Zink

Även zink har en antiinflammatorisk verkan och stärker immunförsvaret. Man har nyligen hittat signifikant lägre zinkvärden hos patienter med CFS i en studie och föreslår därför behandling med zink för dessa patienter (Maes et al. 2006). Werbach refererar till en studie där man hittade zinkvärden inom referensområdet, men värdena var signifikant längre än hos kontrollerna. Enligt hans källor kan zinkbrist försämra immunsystemets funktion och orsaka muskelvärk och utmattningsbesvär (Werbach 2000). Zinkbrist är även vanligt vid depression och behandling med zink förbättrar då symtomen. Ett tecken på zinkbrist kan vara vita fläckar på naglarna (Maes et al. 2006, Werbach 2000). Mig veterligen finns ingen behandlingsstudie med CFS-patienter. Utifrån en studie där friska försökspersoner blev starkare och mera uthålliga i sina benmuskler med 135 mg zink om dagen under 15 dagar föreslår Werbach samma dos och behandlingstid för CFS-patienter (Werbach 2000).

### Ökat saltintag

Många CFS-patienter lider av pulsökning och/eller blodtrycksfall när de reser sig upp (Rowe et al. 2001; Jay 2001). Ett enkelt sätt att upptäcka detta är att mäta puls och blodtryck efter ett par minuters liggande och upprepa mätningen när patienten har fått stå två, tre minuter en dag då hon/han inte mår bra. Blodtrycksfall vid lägesförändringar är en symptom vid Addisons sjukdom, en viktig differentialdiagnos som obehandlad kan bli livshotande. En ACTH-mätning borde därför vara obligatorisk hos patienter med de beskrivna besvären. I vissa fall kan det även vid en normal ACTH-mätning vara befogad att göra ett behandlingsförsök med Florinef, en medicin som ersätter hormonet aldosteron. Men det finns även andra orsaker till hypovolemi, t. ex. en partiell diabetes insipidus (vattenkastarsjuka) eller svåra diarréer. Skenande puls och svimningsattacker bör alltså föranleda utredning för hypovolemi innan man funderar över ångestdämpande mediciner. Werbach refererar till en studie där 22 av 23 CFS-patienter visade tecken på blodtrycksfall vid lägesförändring. Efter adekvat behandling kunde nio av dessa berätta att symtomen

helt eller nästan helt hade upphört. Det visade sig att nästan två tredjedelar av CFS-patienterna försökte hålla saltintaget lågt (Werbach 2000). Att minska saltintaget eller äta mineralsalt med lägre natriumhalt rekommenderas vid högt blodtryck; vid lågt blodtryck och hypovolemi bör patienterna i stället öka sitt saltintag.



## Referenser

- 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;41:567-73.
- Baschetti R. Overlap of chronic fatigue syndrome with primary adrenocortical insufficiency. *Horm Metab Res* 1999;31:439.
- Bates DW, Buchwald D, Lee J, et al. Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155(1):97-103.
- Bengmark S. Den bioekologiska medicinen har kommit för att stanna. Om flora, synbiotika, immunitet och resistens mot sjukdom. *Läkartidningen* 2006;103:293-7.
- Bhattacharya A, Sun D, Rahman M, Fernandes G. Different ratios of eicosapentaenoic and docosahexaenoic omega-3 fatty acids in commercial fish oil differentially alter pro-inflammatory cytokines in peritoneal macrophages from C57BL/6 female mice. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2006 (in press).
- Bieger WP. Immuntoxikologie der Dentalmetalle. *Immunologie* 1997;153:3-15.
- Bieger WP. Empfehlungen zur Diät bei nachgewiesener Nickelunverträglichkeit. Gesellschaft für Interdisziplinäre Immunologie, München. *Medizinische Information Ernährung/Immunologie* 1999;10 (1999a).
- Bieger WP. Nickel-Allergie – eine Ursache bei chronischer Erschöpfungs- und Entzündungssymptomatik? Gesellschaft für Interdisziplinäre Immunologie, München. *Medizinische Information Ernährung/Immunologie* 1999;11 (1999b).
- Blockmans D, Persoons P, Van Houdenhove B, Lejeune M, Bobbaers H. Combination therapy with hydrocortisone and fludrocortisone does not improve symptoms in chronic fatigue syndrome: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Am J Med* 2003;114:736-41.
- Boscolo P, Andreassi M, Sabbioni E, Reale M, Conti P, Amerio P et al. Systemic effects of ingested nickel on the immune system of nickel sensitised women. *Life Sciences* 1999;64(17):1485-91.
- Bowman MA, Kirk JK, Michielutte R, Preisser JS, Winston-Salem NC. Use of Amantadin for Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med* 1997;127:1264-5.
- Buchwald D, Umali P, Umali J, et al. Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a pacific northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995;123:81-8.
- Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occupational Medicine* 2005;55:20-31.

- Capuron L, Welberg L, Heim C, Wagner D, Solomon L, Papanicolaou DA et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2005;1-8.  
[www.acnp.org/citations/Npp111005050502/default.pdf](http://www.acnp.org/citations/Npp111005050502/default.pdf)
- Carruthers BM, Kumar Jain A, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;1:7-115.
- Chaudhuri A. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2001;358:238.
- Chia JKS, Chia LY. Chronic chlamydia pneumoniae infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;29:452-3.
- Christenson OB. Nickelallergi. Glaxo Läkemedel AB, 431 23 Mölndal, utan årtal.
- Cleare AJ, Heap E, Malhi GS, Wessely S, O'Keane V, Miell J. Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover-trial. *Lancet* 1999;353:455-8.
- Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991;337:757-60.
- DeLuca J, Christodoulou C, Diamond BJ, Rosenstein ED, Kramer N, Natelson BH. Working memory deficits in chronic fatigue syndrome: Differentiating between speed and accuracy of information processing. *Journal of the International Neuropsychological Society* 2004;10:101-9.
- Evengård B, Komaroff AL. Kroniskt trötthetssyndrom finns. Påverkan på biologiska parametrar kan mätas. *Läkartidningen* 1999;96:3166-3169.
- Famularo G, De Simone C, Trinchieri V, Mosca L. Carnitines and its congeners. A metabolic pathway to the regulation of immune response and inflammation. *Ann NY Acad Sci* 2004;1033:132-138.
- Flade S. Nahrungsmittelallergie natürlich behandeln. Gräfe und Unzer, 4:e upplaga 2000, ISBN 3-7742-3375-6.
- Fang H, Xie Q, Boneva R, Fostel J, Perkins R, Tong W. Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006;7(3):429-440.
- Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994;121:953-9.
- Hafström I, Ringertz B, Spångberg A, von Zweigberk L, Brannemark S, Nylander I et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food allergens. *Rheumatology* 2001;40:1175-1179.

- Hagfors L, Nilsson I, Skoldstam L, Johansson G. Fat intake and composition of fatty acids in serum phospholipids in a randomized, controlled, mediterranean dietary intervention study on patients with rheumatoid arthritis. *Nutr Metab (Lond)* 2005;2:26.
- Harlow BL, Signorello LB, Hall JE, Dailey C, Komaroff AL. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105(3A):94S-99S.
- Heap LC, Peters TJ, Wessely S. Vitamin B status in patients with chronic fatigue syndrome. *JR Soc Med* 1999;92:183-185.
- Hedenmalm K. Aktuella biverkningsproblem med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI). *Information från Läkemedelsverket* 2004(5):44-7.
- Hilgers A, Frank J. Chronic fatigue syndrome: Immundysfunktion, Erreger- und Schadstoffbeteiligung sowie neurologische und kardiale Veränderungen. *Wien med Wschr* 1994;144:399-406.
- Hofmann I, Hilgers A, Food Intolerance. Die neu entdeckte Krankheit. München, Mosaik, 1997, ISBN 3-567-10742-8.
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988;108:387-9.
- Hultberg B, Isaksson A, Nilsson K, Gustafson L. Optimal användning av markörer för kobalamin-/folatstatus. Resultat från utvärdering i en psykiatrisk patientgrupp. *Läkartidningen* 2003;100:3136-40.
- Jacobson K, Daly JS, Thorne M, McIntosh K. Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1048-51.
- Jacobson W, Wreghitt TG, Saich T, Nagington J. Serum folate in viral and mycoplasmal infections. *Journal of Infection* 1987;14:103-11.
- Jacobson W, Sauch T, Borysiewicz LK, Behan WMH, Behan PO, Wreghitt TG. Serum folate and chronic fatigue syndrome. *Neurology* 1993;43:2645-7.
- Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, Jordan KM, Plioplys AV, Taylor RR et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999;159:2129-37.
- Jay SJ. Orthostatic hypotension and chronic fatigue syndrome. *Jama* 2001;285:1442-3.
- Kaiser J. Genes and chronic fatigue syndrome: how strong is the evidence? *Science* 2006; 312:669-671.
- Kaushik N, Fear D, Richards SC, McDermott CR, Nuwaysir EF, Kellam P et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005;58(8):826-32.
- Klingberg T, Forssberg H, Westerberg H. Training of working memory in children with ADHD. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2002;24:781-91.

- Klingberg T, Fernell E, Olesen P, Johnson M, Gustafsson P, Dahlström K et al. Computerized training of working memory in children with ADHD – a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(2):177-86.
- Komaroff AL, Buchwald, DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998;49:1-13.
- Kuratsune H, Yamaguti K, Sawada M et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate deficiency in chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Med* 1998;1:143-146 (1998a).
- Kuratsune H, Yamaguti K, Lindh G et al. Low levels of serum acylcarnitine in chronic fatigue syndrome and chronic hepatitis type C, but not seen in other diseases. *Int J Mol Med* 1998;2:51-56 (1998b).
- LaManca J, Sisto SA, DeLuca J, Johnson SK, Lange G, Pareja J et al. Influence of exhaustive treadmill exercise on cognitive functioning in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105(3A):59S-65S.
- Lange G, Steffener J, Cook DB, Bly BM, Christodoulou C, Liu WC et al. Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *NeuroImage* 2005;26:513-24.
- Lerner MA, Zervos M, Dworkin HJ, Chang C, Fitzgerald JT, Goldstein J, et al. New cardiomyopathy: pilot study of intravenous ganciclovir in a subset of chronic fatigue syndrome. *Infect Dis Clin Prac* 1997;6:110-7.
- Lindgren A. Mag-tarmstatus bästa diagnostikum vid misstänkt B12-brist. *Läkartidningen* 2000;97:3987-92.
- Liu Z, Wang D, Xue Q, Chen J, Li Y, Bai X et al. Determination of fatty acid levels in erythrocyte membranes of patients with chronic fatigue syndrome. *Nutritional Neuroscience* 2003;6(6):389-92.
- Logan AC, Wong C. Chronic fatigue syndrome: oxidative stress and dietary modifications. *Altern Med Rev* 2001;6(5):450-9.
- Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses* 2005;64:533-8.
- Lökk J. Folat/kobalamin hos äldre – bristtillstånd vanliga och svårfångade. *Läkartidningen* 2001;98:5878-82.
- Mackarness R. Allergie gegen Nahrungsmittel und Chemikalien. 4 uppl, Stuttgart, TRIAS-Thieme, Hippokrates, Enke, 1991, ISBN 3-89373-037-0.
- Maes M, Mihaylova I, De Ruyter M. Lower serum zinc in chronic fatigue syndrome (CFS): Relationships to immune dysfunctions and relevance for the oxidative stress status in CFS. *J Affect Disord* 2006;90(2-3):141-7.
- Manuel y Keenoy B, Moorkens G, Vertommen J, Noe M, Nève J, De Leeuw I. Magnesium status and parameters of the oxidant-antioxidant balance in patients with chronic fatigue:

Effects of supplementation with magnesium. *Journal of the American College of Nutrition* 2000;19:374-382.

Marcusson JA, Lindh G, Evengård B. Chronic fatigue syndrome and nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1999;40:269-72.

Marcusson JA. The frequency of mercury intolerance in patients with chronic fatigue syndrome and healthy controls. *Contact Dermatitis* 1999;41:60-1.

Merz S. Behandling vid "chronic fatigue syndrome". *Läkartidningen* 1999;96:4409.

Merz S. Chronic fatigue syndrome – översikt och differentialdiagnoser. Review. *Nord Tidsskr Biol Med* 2002;2:9-16 (2002a).

Merz S. Chronic fatigue syndrome – Allt fler differentialdiagnoser kräver en förändrad syn på syndromet. Review. *Läkartidningen* 2002;99:3282-7 (2002b).

Merz S. Forskningen om "chronic fatigue syndrome" står inför ett paradigmskifte. *Läkartidningen* 2002;99:3438-3440 (2002c).

Merz S, Mayer L I. Review of chronic fatigue syndrome. Rapid responses for Sharpe and Wilks 2002 (<http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/325/7362/480>).

Merz S. Reviewer's Report for Reeves WC et al. 2003. (<http://www.biomedcentral.com/1472-6963/3/25/prepub>).

Michiels V, Cluydts R. Neuropsychological functioning in chronic fatigue syndrome: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2001;103:84-93.

Möller H. Förrädisk Föda. Nickelallergi. *Livsmedelsverkets allergiinformation* 7/94.

Nicolson GL, Gan R, Haier J. Multiple co-infections (Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 2003;111:557-66.

Nijs J, Nicolson GL, De Becker P, Coomans D, De Meirleir K. High prevalence of Mycoplasma infections among european chronic fatigue syndrome patients. Examination of four Mycoplasma species in blood of chronic fatigue syndrome patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002;34:209-14.

Nijs J, De Meirleir K, Meeus M, McGregor NR, Englebienne P. Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response. *Medical Hypotheses* 2004;62:759-65.

Olesen P, Westerberg H, Klingberg T. Increased prefrontal and parietal brain activity after training of working memory. *Nature Neurosci* 2004;7:75-9.

Olin R. "Nya diagnoser" – en förklaringsmodell till neurosomatiska sjukdomar. *Nationella folkhälsokommittén*, Stockholm 1999, ISBN 91-630-8902-5.

Olin R. *Trötthet & Värk*. Rafaels förlag, Karlstad 2001, ISBN 91-9730924-9.

Plioplys AV, Plioplys S. Amantadine and L-carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 1997;35(1):16-23.

Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens LJ et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001;357:841-7.

Puri BK, Homes J, Hamilton G. Eicosapentaenoic acid-rich essential fatty acid supplementation in chronic fatigue syndrome associated with symptom remission and structural brain changes. *Int J Clin Pract* 2004;58(3):297-9.

Puri BK. The use of eicosapentaenoic acid in the treatment of chronic fatigue syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004;70:399-401.

Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD et al. Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Services Research* 2003;3:25.

Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, Dyrehag LE, Gottfries CG. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol* 1997;26:301-7.

Regland B. Kommentar: Varierande effekt av B 12 injektioner. *Läkartidningen* 1999;44:4409.

Regland B, Zachrisson O, Stejskal V, Gottfries CG. Nickel allergy is found in a majority of women with chronic fatigue syndrome and muscle pain – and may be triggered by cigarette smoke and dietary nickel intake. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2001;8:57-65.

Regland B, Zachrisson O, Germgård T, Koch-Schmidt AC, Gottfries CG. Folate failure fatigue (or triple F) syndrome: A subtype of chronic fatigue in homozygotes for the C677T mutation in methylene-tetrahydrofolate reductase. Manuscript i Olof Zachrissons avhandling *Fibromyalgia/Chronic Fatigue Syndrome. Aspects on biology, treatment, and symptom evaluation*. Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg 2002.

Reyes M, Nisenbaum R, Hoaglin DC, Unger ER, Emmons C, Randall B et al. Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Arch Intern Med* 2003;163:1530-6.

Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, McKenzie R, Anand R, Sharma G et al. Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome. *JAMA* 2001;285:52-9.

Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Blunted adrenocorticopin and cortisol responses to corticotrophin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998;97:450-7.

Scott LV, Medbak S, Dinan TG. Desmopressin augments pituitary-adrenal responsivity to corticotropin-releasing hormone in subjects with chronic fatigue syndrome and in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 1999;45:1447-54.

- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1991;84:118-121.
- Sorensen B, Streib JE, Strand M, Make B, Giclas PC, Fleshner M et al. Complement activation in a model of chronic fatigue syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:397-403.
- Stahl MMS, Lindquist M, Petterson M, Edwards IR, Sanderson JH, Taylor FA et al. Withdrawal reactions with selective serotonin re-uptake inhibitors as reported to the WHO system. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;53:163-9.
- Stejskal VDM, Forsbeck M, Cederbrant KE, Asteman O. Mercury-specific lymphocytes: an indication of mercury allergy in man. *Journal of clinical immunology* 1996;16:1:31-40.
- Sterzl I, Zamrazil V. Endocrinopathy in the differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. Abstract. *Vnitř Lek* 1996;42(9):624-6.
- Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *Journal of interferon and cytokine research* 1997;17:377-385.
- Tamizi far B, Tamizi B. Treatment of chronic fatigue syndrome by dietary supplementation with  $\omega$ -3 fatty acids – a good idea? *Medical Hypotheses* 2002;58(3):249-50.
- Vermeulen RC, Scholte HR, Bezemer DP. Cognitiv behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2001;358:238.
- Vermeulen RC, Scholte HR. Exploratory open label, randomized study of acetyl- and propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2004;66:276-82.
- Vernon SD, Reeves WC. The callenge of integrating disparate high-content data: epidemiological, clinical and laboratory data collected during an in-hospital study of chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006;7(3):345-354.
- Vielhaber S, Feistner H, Weis J, Kreuder J, Sailer M, Schroder JM et al. Primary carnitine deficiency: adult onset lipid storage myopathy with a mild clinical course. *J Clin Neurosci* 2004;11(8):919-24.
- Vojdani A, Choppa PC, Tagle C, Andrin R, Samimi B, Lapp CW. Detection of mycoplasma genus and mycoplasma fermentans by PCR in patients with chronic fatigue syndrome. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 1998;22:355-365.
- Vollmer-Conna U, Aslakson E, White PD. An empirical delineation of the hetero-geneity of chronic unexplained fatigue in women. *Pharmacogenomics* 2006;7(3):355-64.
- Werbach MR. Nutritional strategies for treating chronic fatigue syndrome. *Altern Med Rev* 2000;5(2):93-108.
- Werbach MR. Irritabel bowel syndrome. *Nord Tidsskr Biol Med* 2002;2:57-8.

Whistler T, Taylor R, Cameron Craddock R, Broderick G, Klimas N et al. Gene expression correlates of unexplained fatigue. *Pharmacogenomics* 2006;7(3):395-405.

Whiting P, Bagnall AM, Sowden AJ, Cornell JE, Mulrow CD, Ramírez G. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 2001;286:1360-8.

Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, Krohn M, Gottfries CG. A rating scale for fibromyalgia and chronic fatigue syndrome (the Fibrofatiigue scale). *Journal of Psychosomatic Research* 2002;52:501-9.

Zachrisson O. Skattningsskala för fibromyalgi och kroniskt trötthetssyndrom (the Fibrofatiigue scale). Appendix i Olof Zachrissons avhandling *Fibromyalgia/Chronic Fatigue Syndrome. Aspects on biology, treatment, and symptom evaluation*. Sahlgrenska universitetssjukhuset Göteborg 2002.

Zachrisson O, Colque-Navarro P, Gottfries CG, Regland B, Mollby R. Immune modulation with a staphylococcal preparation in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome: a relation between antibody levels and clinical improvement. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23(2):98-105.