

NORDISK
TIDSSKRIFT
FOR



Biologisk Medisin

NUMMER 1 2002

ÅRGANG 2



NORDIC JOURNAL OF BIOLOGICAL MEDICINE

Ansvarlig redaktør
Geir Bjørklund

Redaksjonelle medarbeidere

Ulf Bränell, fil kand (svensk korrektur)
Pål Hermansen, tannlege (forsidefoto)
Morten Lande, cand.scient. (spaltist, «Miljø og helse»)
Poul Møller, sivilingeniør (dansk korrektur)
Maryanne Rygg (engelsk korrektur)
Inge Torfinn Vada, ingeniør (norsk korrektur)

Faglige medarbeidere/eksterne konsulenter

Norge

Harald Johan Hamre, lege
Pål Hermansen, tannlege
Karl Egil Malterud, professor
Iver Mysterud, cand.scient.
Dag Viljen Poleszynski,
dr.philos./professor II
Karl-Ludvig Reichelt, dr.med.
Vilhelm Schjelderup, lege

Danmark

Claus Hancke, lege
Natasha Ingemarsson-Matzen,
tannlege, lic.odont.
Bruce Phillip Kyle, lege
Henrik Lichtenberg, tannlege
Poul Møller, sivilingeniør
Ulla Wagner Smitt,
dr.philos. (pharm.)

Utgever:

Vital Press, Bjørklund Pharma AS
Toften 24
NO-8610 Grubhei
Norge

Sverige

Jan G Bruhn, farm.dr.
Bertil Dahlgren, lege
Per Dalén, dosent
Susanna Ehdin, fil.dr.
Peter Eneroth, professor
Mats Hanson, dosent
Per-Arne Öckerman, professor

Finland

Pekka J. Pöntinen, dosent
Nils-Erik Saris, professor
Thomas Tallberg, dosent
Tuomas Westermarck, dosent

Island

Thorsteinn Njalsson, dr.med.

Abonnement:

Nordisk Tidsskrift for Biologisk Medisin kommer ut med 3-4 nummer i året. Abonnementsprisen er NOK 200 per år, forskuddsvis betalt. Abonnementet løper til oppsigelse foreligger. Tidsskriftet inngår som en del av kontingenten for ordinære medlemmer i Norsk Forening for Helhetsmedisin og Dansk Selskab for Orthomolekylær Medicin.

Nordisk Tidsskrift for Biologisk Medisin forbeholder seg retten til å lagre og utgi stoffet i elektronisk form, herunder å utgi stoffet via Internett.

Trykkeri: Designtrykkeriet AS, Bergen

Copyright: Nordisk Tidsskrift for Biologisk Medisin 2002

ISSN: 1502-1475

Innhold/Contents

Redaksjonelt

- 3 Er vegetarkost sunnere enn blandingskost?
D.V. Poleszynski
- 4 Medicinsk utredning av kronisk trötthetssyndrom
P.-A. Öckerman
- 5 Myk laserterapi – mulighet og ikke bare myte
V. Schjelderup

Klinikk og vitenskap

- 7 Partiell vegetarisk kost ger måtbara hälsovinster
P.-A. Öckerman
- 9 Chronic fatigue syndrome – översikt och differentialdiagnoser
S. Merz
- 18 Jättenattljusolja mot mastalgi
M. Tolonen
- 20 Laserterapi – myt eller möjlighet?
J. Tunér

Debatt og kommentar

- 26 Har tusentals personer offrats i onödan sedan 1955?
Ö. Hallberg, O. Johansson
- 27 Antibiotika og hormonpreparat som årsak til Candida albicans syndrom
I.T. Vada

Aktuelt

- 8 Kost med C-vitamin halverer dødelighet
G. Bjørklund

Bokanmeldelse

- 24 Müller G, Ertl T, red.
Angewandte Laser-Zahnheilkunde

Internett

- 28 Nordisk diskusjonsgruppe for biologisk medisin

Chronic fatigue syndrome – översikt och differentialdiagnoser

Diagnosen chronic fatigue syndrome (CFS) kräver enligt kriterierna som 1994 utarbetades vid amerikanska Centers for Disease Control, att patienten uppvisar en kombination av symtom, där en noggrann anamnes inte indikerar någon känd bakomliggande sjukdom. Dessutom skall vissa obligatoriska laboratorieprover vara utan anmärkning och bestämda uteslutningskriterier beaktas. Detta har sammanställts till ett diagnosformulär vars syfte är att kvalitetssäkra diagnosen.

Listan över kända sjukdomar som kan ge CFS-liknande symtom, växer i samma takt som ny kunskap tillkommer. Det handlar om åkommor som är så ovanliga att läkaren inte känner igen symtomen, eller sjukdomar där vi än idag har bristfälliga diagnostiska och/eller terapeutiska möjligheter. Utifrån författarens erfarenheter presenteras några behandlingsbara sjukdomar som kan ligga bakom CFS-symtom: chlamydia pneumoniae (TWAR), fästingburna sjukdomar, immunbristsjukdomar, endokrina sjukdomar samt typ IV-allergier. En CFS-diagnos kräver alltid en multidisciplinär utredning av patienten.

Utmattnings-, infektionssymtom och hjärtarytmi, led- och muskelyrsk, problem med koncentration och minne, överkänslighet mot olika födoämnen, men även för syn- och hörselintryck – patienter med chronic fatigue syndrome presenterar en brokig blandning av symtom. Allt sedan 1988 – då de första enhetliga kriterierna för chronic fatigue syndrome definierades (1) – har forskare världen över försökt att hitta förklaringen till denna gåtfulla sjukdom. Idag vet vi att CFS-liknande besvär kan orsakas av ett antal ovanliga somatiska sjukdomstillstånd, det finns alltså *många* förklaringar till CFS-symtom. Att utifrån patientens anamnes försöka spåra sjukdomsorsaken i det enskilda fallet är en utmaning som kräver stor kunskap, tålamod och lyhördhet för patientens sjukhistoria och symtom. Trots noggrann utredning lyckas vi än så länge bara bota en liten del patienter med CFS-symtom. De flesta kan dock få symtomlindring och alla CFS-patienter borde få ett respektfullt bemötande och stöd att hantera sin av sjukdomen förändrade livssituation.

Susanne Merz
Socionom
Jungfrudansen 34
SE-171 56 Solna
Sverige

Merz S.
Chronic fatigue syndrome -
overview and differential diagnoses.
Nord Tidsskr Biol Med 2002; 2: 9-16.

The diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS), according to the 1994 US Centers for Disease Control criteria, requires that certain specified symptoms are present in the absence of suspected underlying disease, lab tests are normal, and exclusion criteria are not fulfilled. The CDC criteria are distilled into a checklist designed to improve the accuracy of CFS diagnosis.

The list of diseases that may give CFS-like symptoms is growing steadily as new knowledge appears. Generally speaking, these diseases are so rare that the physician may not recognize the symptoms, or at present have inadequate methods of diagnosis and/or treatment. A number of treatable diseases are presented which, in the author's experience, can lead to CFS-symptoms: chlamydia pneumoniae (TWAR), tick-borne disease (also known as Lyme Disease), primary antibody deficiencies, endocrine disease, and delayed-type hypersensitivity. Before a CFS diagnosis is considered, the patient needs a multidisciplinary evaluation.

Utifrån dagens kunskap om kända sjukdomar som kan ge CFS-symtom bör vi mer än tidigare individualisera utredningen utifrån patientens anamnes. Artikeln presenterar ovanliga och/eller svår-diagnostiserade sjukdomar som kan leda till kronisk utmattnings- i kombination med andra typiska CFS-symtom. Gemensamt för de beskrivna sjukdomarna är att behandlingsmöjligheterna oftast är goda. För flertalet CFS-patienter – t ex i de fall där vi tror att kroniska virala infektioner orsakar sjukdomen – har vi idag bara symtomatisk behandling att erbjuda.

Vad är CFS?

Chronic fatigue syndrome kallas ett oförklarad, kliniskt utvärderat, långvarigt utmattningsstillstånd i kombination med symtom som muskel-, led- eller huvud-

värk, ömma lymfkörtlar, återkommande ont i halsen, betydande problem med koncentration, minne och sömn och försämring efter ansträngning. Sjukdomens svårighetsgrad varierar, men diagnosen kräver att nedsättningen av personens funktionsförmåga är betydande. CFS-diagnosen ges endast vid sjukdomstillstånd som pågår i minst ett halvår (2). Oftast varar dock sjukdomen mycket längre än så. Vid en telefonkonferens den 18 september 1997 nämnde Dr. William C. Reeves som ansvarar för CFS-forskningen vid amerikanska Centers for Disease Control (CDC) att 43,3% av CFS-patienterna tillfrisknade inom 5 år och 51,2% inom 10 år. Med andra ord är det få (7,9%, dvs. 18% fler) som tillfrisknar efter att ha varit sjuka i mer än fem år. Ändå är dessa siffror de med marginal mest optimistiska jag har hittat. En del patienter klarar trots sjukdomen av att arbeta och vilar bort sin fritid. Många är helt eller delvis sjukskrivna i årtal. En liten grupp hårt drabbade patienter måste ha hem- och/eller färdtjänst. Även barn som får CFS förblir långvarigt sjuka. Efter 15 år hade 80% tillfrisknat, hälften var dock inte helt återställda. Av de återstående barnen var knappt 50% fortfarande mycket sjuka (3).

Antalet CFS-patienter uppskattas till 0,05 - 0,1% av Sveriges befolkning av en forskare (4), vilket motsvarar mindre än 10 000 personer, medan andra anser att det kan finnas upp till 20 000 CFS-patienter i Sverige (5). Forskare i USA uppskattar prevalensen till 0,42% (6).

CFS är således en ovanlig sjukdom och bör inte förväxlas med vanlig trötthet. Diagnosen chronic fatigue syndrome ställs här i Norden endast om patienten uppfyller en rad kriterier och bara en bråkdel av alla som söker sjukvård för trötthet får diagnosen CFS. Om sjukdomstillståndet varat mellan en och sex månader ges diagnosen *långvarig utmattnings- (prolonged fatigue)*. Om patienten har varit sjuk i mer än sex månader, men inte uppfyller alla kriterier för chronic fatigue syndrome, ges diagnosen *idiopatisch chronic fatigue*. Diagnoserna *prolonged fatigue* respektive *idiopatisch chronic fatigue* är alltså mycket vanligare än diagnosen *chronic fatigue syndrome* (2). För patienter vars symtom kan för-

klaras medicinskt, föreslås beteckningen *chronic fatigue explained* (CF-explained) (6).

Olika CFS-definitioner

Hur definieras då chronic fatigue syndrome? Svaret är idag olika för olika länder, vilket tyvärr ständigt medför stor förvirring hos läkare och patienter.

Från början fanns enbart kriterierna som formulerades 1988 av en forskargrupp vid Centers for Disease Control (CDC 1988-kriterier eller Holmes-kriterier) (1). Denna första CFS-definition var en konsekvens av upptäckten att sjukdomen som tidigare kallats för «chronic Epstein-Barr virus syndrome» även fanns hos patienter utan antikroppar mot Epstein-Barr virus. Andra äldre namn på CFS är myalgisk encefalomyelit (ME), kroniskt mononukleosliknande syndrom eller postviral fatigue syndrome. CDC 1988-kriterierna krävde ett infektionsinsjuknande och bl a förekomsten av minst 6 givna symtom. Redan i denna definition utgick forskarna från möjligheten att det kunde finnas *olika* orsaker till CFS. Ändå har forskare under decenniet som följde allt som oftast sökt en enda förklaring till syndromet. När olika studier gav motsatta resultat har detta bidragit till myten om CFS som en somatiseringsproblematik, en sjukdom som i själva verket skulle bottna i patientens oförmåga att hantera sin livssituation. Utgår man däremot från tanken att CFS-patienter lider av en rad olika sjukdomar blir det logiskt att studier inte har kunnat påvisa en enskild sjukdomsorsak.

Missuppfattningen om CFS som en psykosomatisk åkomma har späts på i och med att brittiska forskare under ledning av M. Sharpe formulerade egna CFS-kriterier 1991, de s k *Oxford-kriterierna* (7). Den brittiska definitionen kräver *inga* andra symtom utöver utmattningen och inkluderar vissa psykiska sjukdomstillstånd i diagnosen CFS. CDC 1988-kriterierna och Oxford-kriterierna beskriver alltså väldigt olika patientgrupper. Framför allt två forskare, Wessely och Sharpe som båda är verksamma inom psykiatri, har publicerat 100-talet artiklar om brittiska patienter med diagnosen CFS enligt Oxford-kriterierna.

1994 publicerade en internationell forskargrupp under ledning av K. Fukuda vid CDC de modifierade CFS-kriterier som gäller idag (2) och som presenteras här i form av ett diagnosformulär. CDC 1994-kriterierna är inte lika snäva som CDC 1988-kriterierna, men betydligt snävare än Oxford-kriterierna. Till skillnad från Oxford-kriterierna kräver CFS-

diagnosen enligt CDC 1994 att patienten *utöver utmattningen lider av minst 4 definierade symtom* (se nedanstående diagnosformulär).

Tyvärr publiceras fortfarande studier där man använder diagnosen CFS trots att patienterna inte uppfyller kriterierna enligt den gällande CDC 1994-definitionen. Ett exempel är en aktuell studie om kognitiv beteendeterapi vid CFS, där patienterna inte uppfyllde diagnoskriterierna enligt CDC 1994 (minst 4 definierade symtom utöver utmattningen) (8). Forskningsresultat gjorda utifrån Oxford- eller ofullständiga CDC 1994-kriterier kan självfallet inte appliceras på patientgrupper som har diagnostiserats enligt CDC 1994-kriterierna (9-11). Därmed inte sagt att kognitiv beteendeterapi inte skulle vara till nytta för patienter med CFS. Inställningen bör dock vara att ge hjälp att hantera den av sjukdomen förändrade livssituationen (coping), inte förespegla att sjukdomen i sig kan botas genom kognitiv terapi.

Den som vill följa forskningen om CFS uppmanas att alltid försäkra sig om att patientklientelet i den enskilda studien verkligen uppfyller gällande CFS-kriterier, framför allt när det gäller kravet på 4 ytterligare symtom. Mycket av det som i litteraturen kallas för *chronic fatigue syndrome* skulle enligt CDC 1994 rubriceras som *chronic fatigue* eller *idiopathic chronic fatigue*.

CDC 1994-kriterierna möjliggör diagnosen CFS även om patienten vid sidan om sina fysiska besvär även har vissa psykiska symtom, men CDC 1994-kriterierna är medvetet snävare än de brittiska kriterierna. De äldre namnen *myalgisk encefalomyelit* eller *kroniskt Epstein-Barr virus syndrom* visar att forskarna från början utgick från en somatisk genes som orsak till det som idag kallas för CFS. Forskare som arbetar utifrån CDC 1994-kriterierna anser idag att CFS är ett samlingsbegrepp för olika somatiska sjukdomar. Så här skriver en docent i invärtesmedicin, geriatrik och psykiatri som arbetar på en svensk CFS-mottagning: «Jag är övertygad: bakom svår kronisk trötthet och värk ligger i de allra flesta fall biologiska orsaker, men vi har ännu inte förstätt dem. Det är bara en tidsfråga» (12). Ett annat citat är taget från en amerikansk artikel som sammanfattar de senaste årens forskning kring CFS: «Några forskare har ifrågasatt att det skulle finnas någon biologisk orsak för CFS och hävdade att det handlar om någon form av depression, ångestproblematik eller somatisering. Många patienter har fått höra 'detta är något du inbillar dig' eller 'du är bara deprimerad'. Utifrån

det vi diskuterar nedan tror vi *inte* längre att detta synsätt kan upprätthållas.» (13) (förf. kurs. och övers.).

Även om CFS-problematiken enligt CDC 1994-kriterierna kännetecknas och domineras av somatiska symtom, kan psykiska besvär ingå i sjukdomsbilden. Symtomlistorna längre ner i denna artikel visar att besvär som vi normalt kallar för psykiska/psykosomatiska ofta orsakas av somatisk sjukdom. Att långvarig somatisk sjukdom även påverkar psyket är heller ingen nyhet. CFS bör därför inte förväxlas med utbrändhet eller depression, vilket händer allt som oftast.

Obligatorisk CFS-utredning enligt CDC 1994-kriterierna

Kännedom om originalpublikationerna från CDC 1988 och 1994 (1, 2) är ett måste för att kunna diagnostisera CFS. Komaroff/Buchwalds artikel (13) sammanfattar nya forskningsresultat och rekommenderas som läsning.

Diagnosen CFS förutsätter en utförlig anamnes som omfattar patientens fysiska och psykiska hälsa. Dessutom krävs en noggrann undersökning av patientens kroppsliga hälsa och bedömning av den psykosociala situationen (före och efter insjuknandet). Nedanstående diagnosformulär sammanställer de olika momenten i CFS-utredningen och kan säkerställa att inget väsentligt förbises i den obligatoriska utredningen. Diagnoskriterierna har sammanställts i form av ett formulär, därför att det har förekommit att diagnosen CFS har getts efter bristfälliga utredningar. I dessa fall tog det årtal att ställa rätt diagnos och ge adekvat behandling, då nya läkare tog för givet att de svårt sjuka patienterna var ordenligt utredda. Patienten bör få en kopia på diagnosformuläret och en sammanfattning av utredningen i det enskilda fallet.

Individuell utredning vid CFS – djuputredning

Diagnosen chronic fatigue syndrome förutsätter att vare sig den obligatoriska utredningen enligt diagnosformuläret eller den individuella utredningen ger någon förklaring till patientens symtom. CFS är således en uteslutningsdiagnos. En CFS-diagnos innebär att patienten uppfyller kriterierna för att delta i vetenskapliga studier om CFS. Enligt CDC 1988-kriterierna är huvudmålet med CFS-utredningen att upptäcka kända bakomliggande sjukdomstillstånd. Redan arbetsgruppen bakom CDC-definitionen från 1988 utgick ifrån att det möjligen finns mer än en förklaring till CFS-problematiken (1). För att diagnostisera under-

Diagnosformulär för chronic fatigue syndrome (CFS)

Patientens namn: _____ Personnummer: _____

Medicinsk bakgrund: _____

Psykosocial bakgrund: _____

Bedömning av patientens psykiska hälsa: _____

Resultat av den kroppsliga undersökningen: _____

Patientens trötthet är kliniskt utvärderad, oförklarlig, konstant eller återkommande och

- ny för patienten
- orsakas inte av pågående ansträngning
- kan ej vilas bort
- leder till avsevärd begränsning av arbetsförmåga eller fritidsaktiviteter

(alla dessa kriterier krävs för diagnosen)

Samtidig förekomst av *minst fyra* av följande symtom med början efter trötthetsdebuten. Dessa har pågått eller återkommit under minst 6 sammanhängande månader av ohälsa

- patientuppgift om försämring av korttidsminne eller koncentrationsförmåga av sådan grad att tydlig inskränkning av arbetsförmåga eller fritidsaktiviteter föreligger
- 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 ny svårighetsgrad
- dålig sömnkvalité
- försämring i mer än 24 timmar efter ansträngning

Patientens namn: _____ Personnummer: _____

Följande obligatoriska prover har tagits samt varit utan anmärkning

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> fullständigt blodstatus inkl. differentialräkning av leukocyter | <input type="checkbox"/> S-fosfat |
| <input type="checkbox"/> B-SR | <input type="checkbox"/> S-urea |
| <input type="checkbox"/> S-ALAT | <input type="checkbox"/> S-Na, S-K, S-Cl |
| <input type="checkbox"/> S-elfores | <input type="checkbox"/> S-kreatinin |
| <input type="checkbox"/> S-ALP | <input type="checkbox"/> S-TSH |
| <input type="checkbox"/> S-Ca | <input type="checkbox"/> urinstatus |
| <input type="checkbox"/> B-glukos | |

P g a klinisk indikation har följande prover tagits, som även de har varit utan anmärkning

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> ANA | <input type="checkbox"/> borreliaserologi |
| <input type="checkbox"/> S-kortisol | <input type="checkbox"/> VDRL (syfilis) |
| <input type="checkbox"/> reumafaktor | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> IgG-subklasser | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> PPD | <input type="checkbox"/> _____ |
| <input type="checkbox"/> HIV-test | <input type="checkbox"/> _____ |

Observera

Följande tillstånd *utesluter* diagnosen CFS:

- annan sjukdom som förklarar tröttheten, exempelvis obehandlad hypotyreos, sömnapnéer, narkolepsi eller iatrogena tillstånd såsom läkemedelsbiverkan
- varje tidigare sjukdom som kan ge trötthet och som ej säkert har läkt ut, t ex cancer eller hepatit B och C
- tidigare eller aktuell diagnos av major depression med psykotiska eller melankoliska inslag, manodepressiv sjukdom, schizofreni, psykos, demens, anorexia nervosa eller bulimi
- alkoholmissbruk eller annat missbruk under de två åren före trötthetsdebuten eller senare
- stark fetma med kroppsmasseindex större eller lika med 45. $\text{Kroppsmasseindex} = \text{vikt i kg} / (\text{längd i meter})^2$
- varje oförklarad undersökningsresultat, eller avvikande laboratorie- eller skärmbildsfynd som tyder på en annan sjukdom måste utredas innan diagnosen sätts.

Dessa tillstånd *utesluter inte* diagnosen CFS:

- varje tillstånd som i första hand definieras av symtom som inte kan verifieras genom laborieprover, såsom fibromyalgi, ångesttillstånd, somatoforma besvär, icke-psykotisk eller icke-melankolisk depression, neurasteni och överkänslighet mot flera kemiska ämnen (multiple chemical sensitivity)
- sjukdom som behandlas adekvat och där behandlingen normalt häver symtomen, t ex välinställd hypotyreos eller välbehandlad astma med normal lungfunktion
- varje sjukdom som borrelia eller syfilis som färdigbehandlats före tillkomsten av de nya symtomen
- oförklarliga kroppsliga undersökningsresultat, laboratorie- eller skärmbildsundersökningsfynd som i sig inte är tillräckliga för att diagnostisera annan sjukdom. Hit hör t ex förekomst av ANA utan andra tecken på bindvävssjukdom.

Patienten uppfyller kriterierna för chronic fatigue syndrome ja nej

Datum: _____ Namnteckning: _____

Litteratur

Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9.

Evangård B, Komaroff AL. Kroniskt trötthetssyndrom finns. Påverkan på biologiska parametrar kan mätas.

Läkartidningen 1999; 96: 3166-9.

Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998; 49: 1-13.

liggande sjukdomar i det enskilda fallet är anamnesen av central betydelse. Djuputredningen bör därför skraddarsys för den enskilde patienten.

Följande lista med differentialdiagnoser ingick i CFS-definitionen enligt CDC 1988:

«Andra kliniska tillstånd som kan leda till liknande symtom måste utslutas genom noggrann utredning utifrån anamnes, kroppslig undersökning och relevanta laboratorieresultat. Dessa tillstånd inkluderar *malignitet, autoimmuna sjukdomar, lokala infektioner* (såsom ockult abscess); *kroniska eller subakuta bakteriella infektioner* (som endokardit, Lyme borrelios eller tuberkulos), *svampinfektioner* (som histoplasmos, blastomykos eller coccidiomykos) och *parasitsjukdomar* (som toxoplasmos, amöbainfektion, giardiasis eller helminthoser); *sjukdomstillstånd i samband med virusinfektion vid förvärvad immunbrist (HIV); kronisk psykisk sjukdom*, både nydiagnostiserad och i anamnesen (som major depression, hysterisk personlighetsstörning, ångest kopplad till neurotisk personlighet, schizofreni; eller kronisk användning av lugnande medel, litium eller antidepressiva); *kronisk inflammatorisk sjukdom* (som sarkoidos, Wegeners granulomatos eller kronisk hepatit); *neuromuskulär sjukdom* (som multipel skleros eller myastenia gravis); *endokrin sjukdom* (som hypotyreoos, Addisons sjukdom, Cushing syndrom eller diabetes mellitus); *drogberoende eller missbruk* (som alkohol, receptbelagda läkemedel eller illegala droger); *sidoeffekter av långvarig medicinerings eller annan toxisk substans* (som lösningsmedel, pesticid och tungmetall); eller andra kända eller beskrivna *sjukdomar i lungor, hjärta, gastrointestinaltrakt, lever, njurar eller blodet.*» (1)

(övers. och kurs. av förf.)

Utifrån den kunskap vi har om CFS idag, måste listan med differentialdiagnoser kompletteras ytterligare. Jag vill ge exempel på enskilda sjukdomar som man först på senare år har satt i samband med CFS-symtom och komplettera med nya forskningsresultat om sjukdomar som ingår i listan enligt ovan. Min kunskap är ingalunda heltäckande och jag begränsar mig till sjukdomar där vi idag har behandlingsmöjligheter. Därför går jag

inte in på kroniska virala infektioner, trots att de förmodligen ligger bakom många fall av CFS. Om virusmedicinen Ampligen (poly (I).poly (C12U)) tilläts som läkemedel blir behandlingsmöjligheterna förhoppningsvis bättre. Den europeiska läkemedelskommissionen European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA) prövar för närvarande om Ampligen kan godkännas som läkemedel för behandling av sällsynta sjukdomar (Orphan drug). För aktuell information hänvisas till läkemedelsföretaget Hemispherx pressmeddelanden (14).

Kroniska infektioner

Det är inte ovanligt att CFS-patienter rapporterar en tillfällig förbättring när de av någon anledning behandlas med antibiotika. Denna information leder tankarna till en svår bakteriell infektion eller en immunbristsjukdom som orsak till patientens besvär. Mer än de typiska (men ospecifika) CFS-symtomen kan besvär som är karaktäristiska för en speciell sjukdom (t ex ömma spottkörtlar vid infektion med chlamydia pneumoniae) vägleda utredaren. Jag vill ge två exempel på svårbehandlade bakteriella infektioner som kan ge CFS-symtom, där nya forskningsresultat har fått mig att ifrågasätta dagens syn på antibiotikabehandling. Kommer vi i framtiden att vara mera restriktiva med antibiotika vid lindrigare infektioner, men ge betydligt längre behandling vid vissa svåra sjukdomar? Dagens kunskap är säkert inte tillräcklig för att bedöma detta, men även aktuell forskning kring mykoplasma-infektioner tyder på att vissa CFS-patienter tillfrisknar efter lång antibiotikabehandling (15).

Chlamydia pneumoniae

Bakterien Chlamydia pneumoniae (C. pneumoniae) kallas också för TWAR. Förkortningen står för bakteriestammarna TW-183 och AR-39. Enligt en aktuell amerikansk studie hittades förhöjda C. pneumoniae-antikroppstitrar hos 10 av 171 patienter med CFS-symtom (16), alltså 5,8%. Gunnar Sandberg, specialist i allmänmedicin och öron-näsahals i Karlsborg, har behandlat 7-800 patienter med C. pneumoniae under en femårs-period. Siffrorna gör det troligt att C. pneumoniae kan ligga bakom en del fall av CFS även i vårt land. Glädjande är att möjligheten till ett fullständigt tillfrisknande bedöms som nästan 100%, både enligt den amerikanska studien (16) och ett manuskript av Sandberg (Sandberg G. TWAR – Chlamydia pneumoniae:

en långvarig övre luftvägsinfektion med trötthet. Manuskript, Karlsborg 1998).

En infektion med C. pneumoniae kan läka ut av sig själv, vilket kan ta månader eller år och vi vet att en del CFS-patienter även utan behandling förbättras allteftersom. Även infektionsinsjuknandet vid C. pneumoniae passar väl ihop med insjuknandet som flertalet CFS-patienter rapporterar.

Dagens diagnostiska metoder är otillfredsställande när det gäller C. pneumoniae. En del patienter reagerar trots låga antikroppstitrar mot C. pneumoniae gynnsamt på antibiotisk behandling. I den amerikanska studien behandlades patienter med azitromycin 250 mg (första dagen 500 mg), p g a upprepade återfall pågick behandlingen upp till två månader (16). Enligt Sandberg kan påvisade antikroppar endast tydas som bevis på att patienten mött smittan. Beslutet att behandla med antibiotika fattas utifrån sjukdomshistorien och slemhinneförändringarna som beskrivs i rapporten. Sandberg använder azitromycin 250 mg x 2 första dagen, sedan 1 tablett dagligen i 4 dagar, därefter 1 tablett varannan dag, sammanlagt 18 tabletter. I vissa fall har claritromycin använts. Behandlingsresultatet kan väntas först under «andra halvleken». Patienten bör informeras om betydelsen att återställa den normala bakteriefloran i tarmarna med hjälp av probiotika.

- *Symtom vid infektion med C. pneumoniae enligt Chia & Chia (16) och Sandberg (Sandberg G. TWAR- Chlamydia pneumoniae: en långvarig övre luftvägsinfektion med trötthet. Manuskript, Karlsborg 1998):*

Ont i halsen, slem i halsen, rethosta/långvarig hosta, lockkänsla för öronen, nästäppa, öronvärk, rinnsnuva, värk över bihålorna, ansiktssmärter, heshet, harklingar, astma, andningssvårigheter, smärtor i lungorna, tryck över bröstet (som ofta leder till utredning av hjärtat), huvudvärk, yrsel, hörselnedsättning, sömnstörningar, torrhet i munnen, hudutslag (erytema nodosum), muskelvärk, ledvärk, nedstämdhet, depression, irritabilitet, trötthet, ömma spottkörtlar, lågradig feber, nattliga svettningar och svullna lymfkörtlar.

Fästingburna sjukdomar

Borrelia ingår i differentialdiagnoserna enligt CDC 1988-definitionen (se ovanstående citat), men även andra fästingburna infektioner (t ex rickettsia eller

parasitsjukdomen babesia) kan förmodligen orsaka CFS-symtom. Vi bör därför ha fästingburna sjukdomar i åtanke när vi utreder patienter med kroniska utmattningstillstånd (även om patienten inte berättar om något fästingbett). I svensk dagspress skildrades en småbarnsmamma som botades med en tvåveckors antibiotikakur efter att ha varit svårt sjuk i borrelia i fyra års tid. Kvinnans tidigare diagnos var utbrändhet och depression (17).

På senare år har flera forskare uppmärksammat att borrelia kan vara mera svårbehandlad än man tidigare trodde (18-22). Vi kan med dagens blodprover ej verifiera att en borreliainfektion har läkt ut. Både serum IgM ELISA och det mer sensitiva IgM Western blot kan ge falskt negativa resultat. Patienterna i en tysk neuroborreliosstudie hade specifika intratekala IgG antikroppstitrar i cerebrospinalvätskan, samt visade symtom på neuroborrelios. Alla hade tidigare behandlats med intravenöst ceftriaxon (2 gr/dag i 10 dagar), vilket alltså uppenbarligen inte var tillräckligt (20).

Även finska forskare rapporterade i en studie att 32 av 165 borrelia-patienter (19%) förblev sjuka i borrelia efter intensiv antibiotikabehandling; de flesta hade fått intravenöst ceftriaxon i två veckor plus oralt amoxicillin under 14 veckor. Studien utvärderar behandlingen av 13 patienter där den kvarvarande infektionen kunde påvisas genom polymerasekedjereaktion (PCR) eller odling. Direkt efter den första behandlingen var alla patienter utom en PCR-negativa. De 13 patienterna fick nu 4-6 veckors behandling med ceftriaxon (2 g dagligen), varpå 4 blev symtomfria och 5 förbättrade. Ingen av de 13 var PCR-positiv efter den andra behandlingen (21).

För den som vill fördjupa sig i fästingöverförda sjukdomar i USA och deras behandling finns ett rehabiliteringskoncept där en läkare sammanfattar sina erfarenheter från drygt 15 års arbete med borrelios-patienter. Även enligt denna artikel är fästingburna sjukdomar ofta mycket svårbehandlade. En anledning är att fästingbett kan leda till multipla infektioner; även parasitsjukdom som alltså inte svarar på antibiotikabehandling. Borreliainfektionen har förmodligen ett cykliskt förlopp, varför det kan behövas en kombination av antibiotika för att eliminera alla stadier av smittan. Behandlingen blir allt svårare ju längre sjukdomen har pågått. Kroniskt sjuka patienter behöver enligt Burrascano minst en månads behandling, då borreliabakteriens livscykel varar 4 veckor. Artikeln redogör för för- och nackdelar med olika antibiotika, ger rekommendationer om

vitaminer och kosttillskott vid långvarig sjukdom, samt hur man förebygger svampsjukdom under behandlingen (22).

• *Symtom vid fästingburna sjukdomar:*

Hudutslag (även andra än erytema migrans), feber, utmattning, svullna lymfkörtlar, ont i halsen, svullna/stela leder, muskelsmärter, muskelryckningar, huvudvärk, blodtrycksfall vid lägesförändringar, problem med syn och hörsel, förvirring, koncentrationsproblem, svårigheter att läsa, tala eller skriva, problem med närminnet, problem att orientera sig, humörsvängningar, irritabilitet, depression, sömnstörningar, minskad tolerans för alkohol, ansiktsförlamning, viktförändringar, håravfall, menstruationsrubbingar, sexuell dysfunktion, galaktorré, ont i testiklarna, rubbad blåsfunktion, ändrade avföringsvanor, bröst- eller revbensmärter, andfäddhet, hosta, hjärtproblem, tremor m m (22).

Immunbristsjukdomar

Enligt CDC 1988-kriterierna är HIV-infektion en av sjukdomarna som måste uteslutas i samband med CFS-diagnosen och HIV är en viktig uteslutningsdiagnos. Men förutom sekundär immunbrist kan även primär immunbrist ge de typiska CFS-symtomen. De mer subtila immunbristerna hos vuxna är svårare att diagnostisera än de grava immunbristerna som upptäcks under barnens första levnadsår. Immunbristsjukdomar är ovanliga, varför utredningen bör ske hos specialisläkare. Vanligast hos vuxna är hypogammaglobulinemi, IgA-brist och IgG-subklassbrist. Immunbrister, autoimmun- och tumörsjukdomar kan förekomma tillsammans. Infektionskänslighet och allergier hör till sjukdomsbilden.

Primär immunbrist

Utan behandling drabbas immunbristpatienter av återkommande infektioner av både lättare och allvarigare karaktär. En fördröjd immunbrist-diagnos orsakar därför stora kostnader i form av sjukvårdsinsatser och sjukskrivningar. Om sjukdomen upptäcks i tid och immunoglobulin substitueras, kan patienter med primär immunbrist leva ett normalt liv. Immunbrister kan utvecklas under en längre tid, varför patienter med misstänkt immunbrist bör följas upp även om värdena fortfarande är normala. Patienter med IgG-subklassbrist kan ha normal

eller nästan normal mängd IgG. Först när IgG-subklasserna undersöks visar det sig att en eller flera subklasser inte finns i tillräcklig mängd, ibland är även IgA nedsatt (23).

En ny studie har visat att subkutan substitution med immunglobulin är lika effektiv som intravenös behandling vid behandling av primär immunbrist. Möjligen kan tätare subkutana infusioner förbättra resultaten ytterligare (24). Subkutan infusionsbehandling kan patienten sköta själv i hemmet, vilket dessutom gör den kostnadseffektiv.

• *Symptom vid primär immunbrist:*

Ständiga eller återkommande lättare infektioner (oftast öron-näsa-hals), men även allvarliga infektioner (lunginflammation, meningit), malabsorption, anemi, överkänslighet mot mat, gastrit, splenomegali (hos 30%), ledvärk, inflammation i leder, ögoninfektioner m m (23).

Endokrina sjukdomar

Ett långsamt insjuknande – i motsats till ett infektionsinsjuknande – kan vara ett tecken på endokrin sjukdom hos patienten. Sköldkörteln och bukspottskörteln funktion utreds i samband med den obligatoriska provtagningen, en eventuell hypotyreos eller diabetes mellitus upptäcks i detta skede och tas därför inte upp här. En välinställd hypotyreos utesluter inte diagnosen CFS (jfr diagnosformuläret) men kan föra tankarna till ett autoimmunt polyglandulärt syndrom eller hypofyssjukdom som orsak till patientens kvarstående utmattning. Liksom vid kroniska infektioner är det vid endokrin sjukdom inte de allmänna symtomen som utmattning, myalgi och huvudvärk som vägleder utredaren. Däremot kan specifika symtom som galaktorré, saltbegär eller växande fötter vara det som bokstavligen visar var skon klämmer. Många endokrina sjukdomar är – i likhet med CFS – vanligare hos kvinnor. Vid misstanke om hormonella rubbningar bör CFS-patienten utredas av en specialist (endokrinolog respektive enhet med inriktning mot fertilitetsproblem).

Gynekologiska sjukdomar

Enligt en amerikansk studie var galaktorré 8 gånger vanligare hos CFS-patienter än i kontrollgruppen, hirsutism förekom 5 gånger oftare, polycystiska ovarier respektive endometriosis var mer än 3 gånger vanligare osv. Forskarna drar slutsatsen att för höga halter av manligt könshormon och förhöjda prolaktin-

nivåer ökar risken för CFS (25). Även kvinnor med för låga könshormonnivåer kan lida av utmattning i kombination med typiska besvär orsakade av östrogenbrist. Så många som 1% av alla kvinnor under 40 år drabbas av ovariell insufficiens. Orsakerna kan vara många och fertiliteten kan i vissa fall komma tillbaka. Sjukdomen medför en ökad dödlighet i hjärt-kärl sjukdomar, stroke och cancer. Östrogendoserna i menopauspreparat är i regel för låga för unga kvinnor och även manligt könshormon kan behövas om utmattningen kvarstår efter adekvat östrogensubstitution (26). Erfarenheterna när det gäller behandling av kvinnor med manligt könshormon är än så länge väldigt begränsade.

• *Symtom vid gynekologiska sjukdomar:*

Menstruationsrubbnings, endometriosis, ovariecystor, hirsutism, galaktorré, infertilitet, svettningar, vallningar, utmattning och humörsvängningar (25, 26).

Addisons sjukdom

Addisons sjukdom (och även Cushing syndrom) ingår i differentialdiagnoserna enligt ovanstående citat från 1988. Addison-patienter kan med adekvat kortison- och aldosteronsubstitution leva i stort sett normalt; en missad diagnos däremot kan kosta patientens liv. Ett fall där en 32-årig kvinna dog i en Addison-kris efter två år med ospecifika symtom finns beskrivet. Krisen utlöstes förmodligen av en virusinfektion (27). Observera att laboratorieproverna som ingår i CFS-utredningen enligt CDC 1994 inte är tillräckliga för att utesluta Addisons sjukdom, då normala elektrolytvärden (och även normala kortisolvärden) kan förekomma hos Addison-patienter. För att säkert utesluta Addisons sjukdom krävs en synacthen-belastning (27). Sedan ett par år tillbaka kan autoimmun Addisons sjukdom diagnostiseras tidigt med hjälp av ny antikropsdiagnostik.

• *Symtom vid Addisons sjukdom:*

Fysisk svaghet, viktminskning, sjukdomskänsla, brunfärgning av slemhinnor och hud (kan saknas), vitiligo, blodtrycksfall vid lägesförändringar, buksmärter, illamående, diarré eller förstoppning, muskelsmärter, ledvärk, förvirring, psykos, depression (27). Symtom som patienten vanligtvis inte tar upp själv är saltbegär samt minskad kroppslukt och axillbehåring.

Hypofyssidom

Störningar av vart och ett av hypofyshormonerna tyreoidestimulerande hormon, follikelstimulerande hormon, luteiniseringshormon, prolaktin, adrenokortikotrop hormon, tillväxthormon och vasopressin kan ge utmattning i kombination med andra CFS-symtom. Hypofystumörer är oftast benigna men i och med att symtomen är ospecifika kan det gå lång tid innan diagnosen ställs. Tumörer kan leda till hormonbrist, hormonöverskott eller vara endokrint inaktiva. I det sista fallet kan hypogonadism vara ett diagnostiskt kriterium (28).

• *Symtom vid hypofyssidom:*

Huvudvärk, synfältsrubbnings/dubbelseende, utmattning, okarakteristisk kroppsvärk och psykisk påverkan. *Sekundär binjurebarks-svikt:* som vid Addisons sjukdom, dock inget saltbegär, oförmåga att hyperpigmenteras i solsken. *Cushing syndrom* (kan ha annan orsak än hypofyssidom): fjunig behåring i ansiktet, fettansamling centralt på kroppen, striae, hypertoni, osteoporos, diabetes mellitus, blödningsstendens, trombostendens. *Hypogonadism:* libidonsättning, impotens, menstruationsrubbnings, svettningar, minskad muskelmassa. *Prolaktiom:* galaktorré, oförmåga att koncentrera sig, vätskeretention. *Akromegali:* tillväxt av händer, fötter, näsa, underkäke, accentuering av muskler, grovfärad kinder, grovporig hud, diabetes mellitus, karpaltunnelsyndrom, svullnadskänsla, värmekänsla, svettningar, sämre finmotorik, snarkningar. *GH-brist:* ökat sömbehov, dålig kvalitet på både vakenhet och sömn, behov av att äta ofta/äta sötsaker, fettansamling kring buken, tunn, krackelerad hud. *Diabetes insipidus:* ökad urinmängd och törst, även nattetid (28, 29).

Typ IV-allergier

Nickelallergi är i likhet med övrig allergi mot metaller en fördröjd immunologisk hypersensitivitetsreaktion. Reaktionen är T-cellsförmedlad och kommer upp till 72 timmar efter att patienten har kommit i kontakt med allergenet, vilket ofta gör det svårt att spåra orsaken till besvären.

En svensk studie visade nyligen att nickelallergi förekom betydligt oftare hos CFS-patienter. Kvinnor med CFS var dubbelt så ofta som kvinnorna i kontrollgruppen nickelallergiker, skillnaden hos

männen var inte lika tydlig (30). Nickel förekommer både i vardagliga bruksföremål men också i en rad livsmedel. Att diagnostisera nickel- eller annan metallallergi med hjälp av epikutantest är inte lämpligt, då patienten kan sensibiliseras ytterligare. MELISA-testet (ett in-vitro-test för diagnos av metallallergier) belastar inte denna känsliga patientgrupp, men dess tillförlitlighet är än så länge omtvistad.

CFS-besvär kan även orsakas av typ-IV-allergier mot enstaka födoämnen, färgämnen, tillsatser i maten mm. Att spåra dessa allergener är besvärligt – men symtomen kan försvinna helt om allergenet kan undvikas (31, 32).

• *Symtom vid typ IV-allergi:*

Ödem, svettningar, trötthet som inte kan sovas bort, skenande puls och starka förändringar i kroppsvikten, snuva, huvudvärk (ofta på morgonen), yrsel, mag-tarm-problem, underlivsproblem, muskelsmärter, ledvärk, kliande hudutslag, ångestattacker, depression, förvirring (32).

Slutsatser

En CFS-diagnos enligt den obligatoriska utredningen gör det möjligt att patienten medverkar i forskningsprojekt kring CFS, men utesluter inte somatisk sjukdom som orsak för besvären. Listan över kända sjukdomar som kan misstolkas som CFS kan göras lång idag. Hit hör både relativt nypupptäckta sjukdomar (där dagens diagnostik inte räcker till) och sjukdomar där våra behandlingsmöjligheter är otillfredsställande. I gruppen ingår också välkända sjukdomar som är så ovanliga att ingen tänker på dem i första skedet av en utredning. Betraktar man alla sällsynta sjukdomar som grupp, är det dock inte alls så ovanligt att drabbas av en udda sjukdom. Artikelns exempel på ovanliga, svårdiagnostiserade eller svårbehandlade sjukdomar visar att sinsemellan mycket olika åkommor kan ge likartade besvär. Den komplexa symptom-bilden omfattar ofta även psykiska symtom, vilket medför risken att patienter får feldiagnoser som somatisering, utbrändhet eller depression utan att någon ordentlig utredning har skett. Detta orsakar mycket lidande för patienterna och är kostsamt för samhället.

CFS-patienter får ibland rekommendationen att sakta öka sin dagliga fysiska aktivitet. Utifrån den kunskap om sjukdomarna som presenterats i denna artikel måste det betraktas som rentav kontra-indicerat att som CFS-patient försöka töja på gränserna för sin fysiska förmåga.

Systematisk forskning om CFS har pågått sedan 1988, då den första definitionen tillkom. Vår kunskap om CFS är således bara drygt ett decennium gammal, och många frågor har vi inte svaren på ännu. I framtiden kommer listan över sjukdomar som kan ge CFS-symtom att bli ännu längre och det är troligt att även infektioner med hittills upptäckta mikroorganismer läggs till listan med differentialdiagnoser. Situationen är paradox: för att lösa CFS-gåtan måste vi öka vår kunskap om de sjukdomar som kan te sig som CFS, men som måste betraktas som differentialdiagnoser: CFS är ju en uteslutningsdiagnos. Om så olika sjukdomar som kroniska infektioner, endokrina sjukdomar och allergier ger samma slags symtom bör vi kanske betrakta CFS-symtom som en gemensam nämnare när vårt immunsystem slår larm. De typiska CFS-symtomen säger alltså inget om den bakomliggande sjukdomsorsaken eller om prognosen, då besvären antingen kan läka ut av sig själva eller leda till långvarig, men inte progredient sjukdom. Symtomen kan dock även vara de första tecken på livshotande sjukdomar (AIDS, autoimmuna sjukdomar).

För att hitta förklaringen till CFS-symtomen i det enskilda fallet behövs en skraddarsydd utredning. Behovet av multidisciplinära specialistkliniker för djuputredning av CFS-patienter är uppenbart, än mer då de svårast sjuka, enligt min erfarenhet, kan ha mer än en sjukdom. Att arbeta med CFS-patienter är en medicinsk utmaning, en uppgift som kräver forskningsintresse, förmåga att samarbeta med patienten (vars symtom visar vägen), tålmod samt professionellt utbyte kolleger emellan.

Ett nätverk för att komplettera våra kunskaper kring sjukdomarna som kan misstolkas som chronic fatigue syndrome kan vara en början.

Litteratur

- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus S et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988; 108: 387-9.
- 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: 953-9.
- Schmidt P. Treating kids with CFS. *The CFIDS chronicle* 1998; 11, nr. 4: 19-22. (<http://www.cfids.org/youth/articles/medical/treatkids98.html> (25.07.2001).)
- Olin R. «Nya diagnoser»: en förklaringsmodell till neurosomatiska sjukdomar. Stockholm: Nationella folkhälso-kommittén, 1999.
- Sachs L, Evengård B. Tigern i buren. Eller att söka förstå det omätbara lidandet. *Svensk Rehabilitering* 2000; nr. 1: 38-42.
- 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.
- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84: 118-21.
- Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E, Elving LD, de Boo TM, Severens JL et al. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 841-7.
- Baschetti R. Results are contradictory for patients meeting different diagnostic criteria. *BMJ* 1998; 317: 600.
- Kreyberg S. Hanteringen av «chronic fatigue syndrome» reflekterar läkarens «illness beliefs». *Läkartidningen* 1999; 96: 5342.
- Merz S. Chronic fatigue syndrome. Olika definitioner skapar förvirring. *Läkartidningen* 2000; 97: 3642-4.
- Regland B. I de allra flesta fall finns biologiska orsaker. *Läkartidningen* 2000; 97: 1168.
- Komaroff AL, Buchwald DS. Chronic fatigue syndrome: an update. *Annu Rev Med* 1998; 49: 1-13.
- Hemispherx Biopharma, Inc. Press releases. <http://www.hemispherx.net/news.htm> (25.07.2001).
- Nasralla M, Haier J, Nicolson GL. Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 859-65.
- Chia JKS, Chia LY. Chronic chlamydia pneumoniae infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 452-3.
- Wik-Thorsell AL. Fyra års trötthet var borrelia. *Svenska Dagbladet* 8.10.2000.
- Gaudino EA, Coyle PK, Krupp LB. Post-Lyme syndrome and chronic fatigue syndrome. Neuropsychiatric similarities and differences. *Arch Neurol* 1997; 54: 1372-6.
- Bujak DI, Weinstein A, Dornbush RL. Clinical and neurocognitive features of the post Lyme syndrome. *J Rheumatol* 1996; 23: 1392-7.
- Treib J, Fernandez A, Haass A, Grauer MT, Holzer G, Woessner R. Clinical and serologic follow-up in patients with neuroborreliosis. *Neurology* 1998; 51: 1489-91.
- Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Borrelia burgdorferi detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med* 1999; 31: 225-32.
- Burrascano JJ. Advanced topics in Lyme disease. <http://www2.lymenet.org/domaino/file.nsf/UID/guidelines> (25.07.2001).
- Chapel HM. Consensus on diagnosis and management of primary antibody deficiencies. *BMJ* 1994; 308: 581-5.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Björkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2000; 20: 94-100.
- Harlow BL, Signorello LB, Hall JE, Dailey C, Komaroff AL. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998; 105 (3A): 94S-99S.
- Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 989-1006.
- Brosnan CM, Gowing NFC. Addison's disease. *BMJ* 1996; 312: 1085-7.
- Werner S. Ofta diffusa symtom vid hypofyssjukdom. *Läkartidningen* 1997; 94: 968-72.
- Bürgi U. Endokrine und übrige inter-nistische Ursachen abnormer Ermüdbarkeit. *Ther Umsch* 1991; 48: 741-5.
- Marcusson JA, Lindh G, Evengård B. Chronic fatigue syndrome and nickel allergy. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 269-72.
- Hofmann I, Hilgers A. Food intolerance: die neu entdeckte Krankheit. München: Mosaik-Verlag, 1997.
- Mackarness R. Allergie gegen Nahrungsmittel und Chemikalien: die individuelle «Eliminierungsdiät» als Behandlungsansatz bei körperlichen und seelischen Störungen. Stuttgart: TRIAS Thieme Hippokrates Enke, 1991.