

Myalgisk encefalopati (ME)

Chronic fatigue syndrom (CFS)

- I et historisk perspektiv

Prosjektoppgave, Camilla M Næverlid

Universitetet i Oslo

Profesjonsstudiet i medisin

11. semester

Høst 2009

Innholdsfortegnelse

1	Forord	s.2
2	Sammendrag	s.3
3	Abstract	s.4
4	Innledning	s.5
4.1	Generelt om ME/CFS	s.5
4.2	Målsetting med oppgaven	s.6
5	Metode	s.6
6	Definisjon/Diagnostikk	s.6
6.1	Historisk utvikling	s.6
6.1.1	Dagens diagnostikk	s.9
6.2.1	CDC (Holmes) kriteriene fra 1988	s.9
6.2.2	CDC (Fukuda) kriteriene fra 1994	s.9
6.2.3	De kanadiske konsensuskriteriene fra 2003	s.10
6.3	Diskusjon	s.10
7	Utbredelse	s.10
7.1	Historisk	s.10
7.2	Utbredelse i dag	s.11
7.3	Diskusjon	s.11
8	Etiologi	s.12
8.1	Historisk	s.12
8.2.1	Dagens teorier	s.12
8.2.2	ME/CFS-epidemi i Bergen	s.14
8.3	Diskusjon	s.14
9	Behandling	s.15
9.1.1	Historisk	s.15
9.1.2	Historisk kvinnesyn: Kvinner og sykелighet	s.17
9.2	Dagens behandlingstilbud	s.17
9.3	Diskusjon	s.19
10	Prognose	s.20
10.1	Historisk	s.20
10.2	Prognose i dag	s.20
10.3	Diskusjon	s.21
11	Diskusjon	s.22
12	Referanser	s.24
13	Vedlegg 1: CDC (Holmes) kriteriene fra 1988, CDC (Fukuda) kriteriene fra 1994, kanadiske konsensuskriterier fra 2003.	
14	Vedlegg 2. ME/CFS-kriterier, tabellform	

Myalgisk encefalopati (ME)/ Chronic fatigue syndrome (CFS)

Forord

Oppgavens tema har jeg valgt primært på grunn av egen interesse for lidelsen myalgisk encefalopati (ME)/ chronic fatigue syndrome (CFS). Stadig flere mennesker blir rammet av lidelsen, og av disse er det mange unge mennesker. Av den grunn ønsker jeg, ved å skrive denne oppgaven, og kunne forstå denne lidelsen bedre. Jeg ser på det som svært viktig å ha forståelse for denne sykdomsgruppen i møte med pasienter og pårørende. Dette for deres del, men også for min egen del. Kanskje kan jeg etter å ha skrevet oppgaven, i fremtiden være bedre rustet i møte med mennesker affisert av myalgisk encefalopati (ME)/ chronic fatigue syndrome (CFS). Syndromet er blitt et stort problem – både for enkeltmennesker og for samfunnet generelt.

Jeg vil rette en stor takk til Elin Olaug Rosvold, for hennes engasjement og gode hjelp samt dyktig veiledning.

Oslo, september 2009

Camilla M Næverlid

Bakgrunn: ME/CFS blir definert som en ervervet kronisk sykdom med dyptgripende fysisk og psykisk utmattelse. Sykdommen har en kompleks systemisk karakter og fører ofte til livslang funksjonshemming eller invalidisering. Den opptrer gjerne sammen med symptomer på andre sykdommer (comorbiditet).

Det er en usikkerhet rundt dette syndromet - da både når det gjelder definisjon, utbredelse, etiologi og behandling. Det er ingen registrering over syndromets utbredelse verken i Norge eller Skandinavia. Følgelig kan vi ikke si med sikkerhet hvor mange som er rammet. Men det vi vet er at syndromet forekommer hyppig.

Formålet med oppgaven har vært å forsøke å knytte historien til syndromet opp mot det vi i dag vet om lidelsen. Slik kan det kanskje være mulig å danne seg en bedre forståelse ovenfor de enkelte temaene vedrørende ME/CFS.

Metoden er basert på to typer strategier. Den ene strategien har vært basert på søk i de medisinske databasene Medline/Pubmed og Cochrane. Dette ble brukt for å finne informasjon om behandling, prognose og utbredelse hva angår ME/CFS i dag. Den historiske delen for disse temaene har ikke vært mulig å få informasjon om via disse basene. Slik har søkestrategien vært basert på en "lete- og søkestrategi" på utradisjonelt vis. Bøker, og andre informasjonskilder er anvendt. Denne strategien bærer med seg en usikkerhet vedrørende kildene, noe det taes høyde for i oppgaven. For å finne informasjon om gjeldene definisjoner har jeg søkt etter internasjonale retningslinjer.

Resultater og konklusjon: Fra det historiske perspektivet har det blitt mulig å sammenfatte en utvikling av tilstander som kan oppfattes å ha likhetstrekk med, eller være det syndromet vi i dag kaller ME/CFS. Utviklingen kan følges tilbake gjennom tidene. Allerede fra 220 a.d er det beskrivelser av epidemier med symptomer som har likhetstrekk med dem vi finner ved ME/CFS. Febricula (1750) er den første beskrivelsen av særegne epidemier i nyere tid og navneforslagene siden da viser at det vi i dag benevner ME/CFS muligens kan ha forekommet til alle tider, dog i forskjellige uttrykksformer, både i form av epidemier og som sporadiske tilfeller. Utviklingen av nomenklaturen viser at man i snart 250 år har forsøkt å beskrive og sammenfatte symptomer med ulike grader og uttrykksformer som det ikke fantes diagnose for. Utbredelsen av syndromet er ikke kartlagt. Det er stor usikkerhet både når det gjelder definisjon og følgelig også diagnose. Det har forekommet epidemier med symptombilder som kan ha hatt likhetstrekk med ME/CFS allerede på 1500-tallet. Etiologien er fortsatt ikke kjent, dog har det vært flere teorier og hypoteser opp gjennom tidene. Hvorvidt det lar seg gjøre å skille etiologi fra årsak(er) er fortsatt et spørsmål det arbeides med. Behandlingen har også vekslet gjennom historien. Tilsynelatende voldsomme dramatiske behandlinger som elektroshokk og vannterapi har vært benyttet. Dette må sees i sammenheng med den tiden det eksisterte i. Dagens behandlingstilbud er ikke standardiserte. Det som viser seg å ha en dokumentert effekt, vist ved vitenskapelige undersøkelser, er kognitiv adferdsterapi og til en viss grad gradert treningsterapi inklusive pacing. Konklusjonen er at det er en mulighet for at ME/CFS har eksistert blant menneskeheten i lang tid. Men det er ikke mulig å trekke bastante konklusjoner, kun ha et åpent syn for at dette kan være tilfelle. Videre er det en sykdom som opptrer dobbelt så hyppig hos kvinner som hos menn. Etiologien er ikke klarlagt og følgelig ikke behandlingen, selv om det i dag er noen terapier med dokumentert effekt (kognitiv adferdsterapi og gradert treningsterapi).

Background: ME/CFS is defined as an acquired chronic illness with a serious physical and physiological fatigue. The illness has a complex systemic appearance and will often result in a lifelong disability or debilitation. The syndrome has a tendency to occur together with symptoms of other illnesses (comorbidity).

Intention: To extract a base of knowledge from the history of CFS and compare it with our present information about the illness to frame a better understanding of the enigma ME/CFS.

Methods: Two different strategies have been used. The first has taken in account searches in the medical databases Medline/Pubmed and Cochrane. The purpose was to find information about the present therapies, prognosis and prevalence for ME/CFS. The historical part was not extractable from these sources. The method used was therefore an untraditionally search- and hunt strategy by using books and other information media. This strategy implies uncertainties about the validity of the sources, but this has been accounted for in the study.

Results: Using the historical perspective has made it possible to epitomize a development of conditions that may show some similarity with the present ME/CFS-syndrome. Already 220 AD there are descriptions of epidemics with symptoms resembling those of ME/CFS. Febricula (1750) is the first description of epidemic manifestations in our part of the world. The development of the nomenclature points to 260 years of trying to understand the enigma of ME/CFS. Apparent severe treatment regimes involving different forms for electro- and water therapy were common, together with the pharmacology of the era.

Conclusions: It seems possible that ME/CFS may have existed among the human beings for a long time. It is also an illness with prevalence twice as high for women as for men. The etiology is still not explained and there exist no standard treatment. Only Cognitive behaviour therapy (CBT) and Graded exercise therapy (GET) inclusive pacing show some documented effect.

4 Innledning

4.1 Generelt om Myalgic encefalopati(ME)/ chronic fatigue syndrome (CFS)

ME/CFS blir definert som en ervervet kronisk sykdom med dyptgripende fysisk og psykisk utmattelse.(1) Sykdommen har en kompleks systemisk karakter og fører ofte til livslang funksjonshemming eller invalidisering. Den opptrer gjerne sammen med symptomer på andre sykdommer (comorbiditet).

Myalgisk encefalopati (ME)/ Chronic fatigue syndrome (CFS) er en tilstand som er vanskelig å diagnostisere. Etiologisk har man fremdeles få og usikre holdepunkter, slik at diagnosen fortsatt er basert på utelukkelse av alle andre syndromer som kan gi lignende symptomer. Dette er en utfordring både for pasientene selv, de pårørende og ikke minst helsevesenet. Denne pasientgruppen har også en stor andel unge mennesker, og det er i løpet av de siste årene registrert en økende insidens blant dem.

Kronisk tretthet (CF, chronic fatigue) må ikke forveksles med chronic fatigue syndrome, da "fatigue" her representerer patofysiologisk utmattelse og dessuten bare er ett av flere symptomer (1).

"Forskning på syndromet har levert uomstøtelige bevis for fysiologiske og biokjemiske anomaliteter som identifiserer ME/CFS som en "distinkt" klinisk og biologisk lidelse. Den er definert av WHO som en nevrologisk lidelse, klassifisert som ICD-10 G93.3."

Den har altså til dels klare kliniske symptomer, overveiende basert på nevrologiske, endokrinologiske og immunologiske dysfunksjoner. Mye kan tyde på at patogenesen er multifaktoriell, men nesten $\frac{3}{4}$ av pasientene har hatt en forutgående virusinfeksjon. (1,2)

Det forskes mye, og det meldes stadig om gjennombrudd, men pr i dag er det fremdeles stor uenighet mellom de toneangivende på dette feltet. Det kan også se ut som man i vår opplyste tidsalder er preget av en form for medisinsk historieløshet, og at man derfor tar i bruk og godkjenner behandlingsformer som tidligere har vist seg ubrukelige (Rest cure. m.m.) (3).

I den moderne medisins spede begynnelse, da man etter hvert lærte seg å diagnostisere og forsøke å finne årsaken til de forskjellige sykdommene, var det et kappløp om å være den første som kunne beskrive et syndrom og få det oppkalt etter seg. Jean-Martin Charcot (1825 – 1839) var en fransk nevrolog og professor i anatomisk patologi og grunnlegger av den moderne nevrologien.(4) Mesteparten av Charcot's pasienter var etter hans eget utsagn nevrastenikere, men han ga alltid Beard (Beard GM, (1839 –1883), amerikansk nevrolog) æren for å ha navngitt og beskrevet syndromet.(5)

Charcot, som jo er mest kjent for sine forelesninger om hysteri, skilte mellom hysterikere og nevrastenikere, hvor han fokuserte på seksuell impotens, utmattelse og hodepine som følte som et stramt bånd rundt hodet. Han anså nevrastenikerne som uutholdelige og syntes synd på Beard. "Stakkars Beard" hadde han skrevet utenpå sin nevrastenimappe.

Mange av Charcot's elever ble senere berømtheter, for eksempel Babinski, Freud, de la Tourette m.fl. Han er forbundet med minst et dusin medisinske eponymer, Til tross for dette så var han av den mening at man ikke hadde oppdaget nye sykdommer, men nå bare var i stand til å differensiere bedre.

**"Disease is very old and nothing about it has changed.
It is we who change as we learn to recognize what was formerly imperceptible."**

J.M. Charcot

(Fransk lege 1825 -1893) (4)

4.2 Målsetting med oppgaven

I denne oppgaven har jeg valgt å bruke det historiske perspektivet på ME/CFS som en ”rød tråd”. Grunnen er at man ved å se på de ulike aspektene av historiedelen kanskje kan få en bredere og dypere forståelse av syndromets opprinnelse, natur og utvikling. Dette vil kanskje lede oss nærmere hvordan syndromet kan behandles og håndteres. Samtidig tar jeg for meg dagens teorier og gjeldene retningslinjer. Jeg har slik valgt å behandle historiedelen og sette dagens teorier og holdninger, opp mot de enkelte temaene. Disse temaene omfatter definisjon, diagnostikk, utbredelse, behandling, etiologi og prognose. I tilknytning til hvert av disse temaene følger en kort diskusjon. Til slutt blir det en overordnet diskusjon der det gjøres rom for oppsummering og konklusjon.

5 Metode

Oppgaven er basert på litteratursøk i de medisinske basene Medline/Pubmed og Cohrane. Søkeordene som ble brukt var ”Chronic fatigue syndrome” OR ”myalgisk encephalopati” AND ”definition”, ”diagnostic”, ”treatment”, OR ”therapy”, ”aetiology”, ”prognosis”. Søket ble begrenset til de siste 10 årene, altså fra 1999 og til dags dato. Hensikten var å få en bred oversikt over hvor tyngdepunktet i dagens forskning ligger, og relatere den til det historiske kildematerialet.

Kvaliteten på studiene ble også, så langt det gikk, sjekket opp mot vurderingene fra Cairns R. og Hotoph M (6) og og VB Wyller et al (7) og vektlagt deres vurderinger om virkning av behandlingen.

Grunnet temaets art, med vekt på historie, spenner fagområdet over andre felt, som for eksempel sosialvitenskap, vitenskapshistorie etc. Dette har ikke vært mulig å finne informasjon om på de ordinære medisinske basene. Derfor har søkestrategien under den historiske delen vært preget av en utradisjonell ”søke og lete”- strategi. Søk i diverse databaser har vært utført på leting etter informasjon av betydning for syndromet og denne oppgaven. Det har vært søkt etter personer, som da enten har vært lege, forfatter innen for eksempel idé- og vitenskapshistorie (Karin Johannisson (8), eller historiske personer (9,10), der man kan oppfatte at de selv har hatt syndromet. Også i forhold til definisjonens utvikling fra det historiske perspektiv har det vært utført diverse søk utenfor kvalitetssikrede databaser.

6 Definisjon/ diagnostikk

6.1 Historisk utvikling

ME/CFS er ingen ny eller moderne sykdom. Vi kan følge den tilbake gjennom tidene, selv om det er usikkert at de rapporterte sykdomsbildene stammer fra ME/CFS.

Hvis vi ser på hvordan *nomenklaturen* (definisjonen) har endret seg i de siste to århundrene, forstår vi at man har vært seg bevisst syndromets karakter og symptomer, men at det har vært uhyre vanskelig å finne fram til omforente kriterier. I tabellen er det vist når de første tilstandene ble definert, og hvordan begreper som kan ha tilknytning med ME/CFS, har endret seg. Mange av verdens beste forskere har kontinuerlig arbeidet for å finne fram til en enhetlig forståelse for bl.a. definisjon og diagnostikk. I tabell 1 er det en oppstilling av de ulike definisjonene som kan ha sammenheng med ME/CFS diagnosen. Tabellen viser den første beskrivelsen vi kjenner til (fra 1750, hvor Sir Richard Manningham bekjentgjør sine observasjoner (Febricula) (11)), og utviklingen fram til i dag.

Tabell 1

Begrep	Årstall	Hvem	Kommentar
“kuldeinduserte epidemiske sykdommer”	220 a.d.	Zhang Chong Jing (12) (“Shang Han Lun”)	Symptomene som beskrives er delt inn i seks grupper med terapianbefalinger (urtemedisin). 1. Mildt tilfelle med feberfrysninger, feber, stivhet og hodepine 2. Et mer alvorlig tilfelle med feber, utspilt abdomen og forstoppelse 3. Brystsmerter, vekslende feber og feberfrysninger 4. Feberfrysninger, utspilt abdomen med tidvise smerter 5. Svak puls, angst, søvnighet, diaré, feberfrysninger, kalde lemmer 6. Tørst, vanskelig urinerer, fysisk kollaps
Febricula	1750	Manningham R E (11)	Manningham studerte først teologi, deretter medisin. Han studerte antikke greske, latinske og arabiske medisinske skrifter for å finne likheter til sin tids sykdommer, først og fremst barselfeber. Feber ble på den tid følt av legene, så man kunne derfor ikke tallfeste den. Selv om betegnelsen febricula er vidtfavnende, så er symptomene (mild feber, tretthet og redusert allmenntilstand) forenlige med dem som vi ser i videreføringen av nomenklaturen.
Nervous exhaustion	første halvdel av 1800-tallet	Austin Flint (13)	Betegnelsen ble populær i første halvdel av 1800-tallet, men George Miller Beard fant at den ikke var dekkende nok for tilstanden og postulerte derfor et nytt begrep.
Nevrasteni	1869	George Miller Beard (5) Erik Van Deusen (14)	Begrepet ble postulert samtidig av George Miller Beard og Erik van Deusen. og uavhengig av hverandre. Dette i forbindelse med utmattelse ved angstinduserte sykdommer.
Encephalitis lethargica	1917	Constatin von Economo (15)	Østerriksk nevrolog, opprinnelig gresk og behandlet nevrastenipasienter i begynnelsen av 1900. Fra Trieste hadde han barndomsindringer om en epidemisk lidelse (Nona) som oppsto i sekvelen etter to influensa-pandemier i 1890-91. Nona var bl.a. forbundet med stupor (nedsatt bevissthetsgrad)
Epidemic Encephalitis	1924	Hall AJ, Bristol (16)	Epidemisk utbrudd av syndromet, mer enn 5000 tilfeller bare i England og Wales
Neuritis vegetative epidemica	1953	Fog T (17)	Dette er det første forsøket på et deskriptivt navn på ME/CFS
Godartet myalgisk encephalomyelitt	1956	Lancet 1956 (18)	The Lancet mener at lidelsen er en ny medisinsk entitet. Foreslår nytt beskrivende navn som indikerer muskelsmerter og betennelsessymptomer i hjerne og ryggmarg. 1. Symptomer og tegn på skader i større eller mindre grad på hjernen og ryggmargen. (encefalon og

			medulla spinalis) (vertigo, diplopi, nystagmus) 2. Vedvarende muskelsmerter (myalgier) med pareser og spasmer (ofte med påtakelig ømhet). 3. Emosjonelle forstyrrelser i rekonvalesensperioden. 4. Normal CSF. 5. Involvering i noen grad av det reticuloendoteliale systemet. (cervical lymfadenitt) 6. Et forlenget sykdomsforløp, ofte med gjentatte tilbakefall i alvorlige tilfeller. 7. Et relativt benignt sluttresultat (ingen døde av sykdommen)
Myalgisk encephalomyelitt (ME)	1959	Acheson E.D. (19)	Definert på basis av utbrudd i forskjellige land, samt flere hundre sporadiske tilfeller *
Postviralt utmattelses-syndrom/ kronisk Epstein Barr-virus-syndrom/ Kronisk mononukleose	1982	Tow M, Morag A, Ravid Z, et al Lancet 1982 (18)	Prolonged atypical illness associated with serological evidence of <i>persistent Epstein-Barr virus infection</i>
Chronic fatigue syndrome (CFS) Myalgisk encephalopati (ME)	1988	Holmes (21)	Etter epidemiske forekomster (Lake Tahoe in Nevada, Nevada 1985) av såkalt "postviralt utmattelsessyndrom, opprettet Center for Disease Control (CDC) en arbeidsgruppe for å definere dette syndromet, slik at man fikk et grunnlag for videre forskning. Denne arbeidsgruppen var bredt sammensatt og fikk navnet Holmes-gruppen etter lederen Gary P. Holmes

Det påpekes at disse definisjonene ikke gir noe svar på om det er ME/CFS som er beskrevet i alle disse tilfellene, eller om det er egne syndromer som levde i sin egen tid og ble avløst av nye syndromer og symptombilder.

(Som en kuriositet kan nevnes at Acheson (19) i sin avhandling også siterer to norske leger: (Daae A.: Epidem i Drangedal Af Akut Muskelreumatisme Udbredt Udsmitte (22), og Homann C. Om En i Kragerø Lægedistrikt Herskende Smittsom Febersygdum (23).

Som anført ovenfor, så hadde det forekommet tallrike tilfeller med lignende lidelser, som hadde fått forskjellige navn, uten at man med sikkerhet hadde kunnet fastslå årsaken.

"**Neuritis vegetative epidemica**" ble i 1953 postulert av den danske legen Fog (17). Han var i følge Acheson ED den første som forsøkte å gi syndromet et deskriptivt navn, uten at dette fikk noen særlig oppmerksomhet.

"**Benign myalgisk encefalomyelitt**" blir så foreslått av The Lancet i 1956 (18). Dette fordi de mener syndromet er en ny medisinsk entitet. Navnet indikerer at man nå antar at det handler om muskelsmerter med betennelsessymptomer i hjerne og ryggmarg. The Lancet omtaler syndromet på følgende måte:

"The objections to any but a purely descriptive name for a disorder without a known cause or established pathology are obvious. For this reason the term "benign myalgic encephalomyelitis" may be acceptable. It in no way prejudices the arguments for or against a single or a related group of causal agents; and it does describe some of the striking features of a syndrome..."

Videre skriver The Lancet følgende om syndromet:

"It remains to identify this syndrome more precisely; but we believe that its characteristics are now sufficiently clear to differentiate it from poliomyelitis, epidemic

myalgia, glandular fever, the forms of epidemic encephalitis already described, and need it be said, hysteria.” The Lancet, 1956.

“**Postviralt utmattelsessyndrom/ kronisk mononukleose**” (1982) ble et nytt begrep. I The Lancet ble det brukt til å beskrive forlengede atypiske sykdomsforløp med serologisk påvist vedvarende Epstein-Barr virus infeksjon (20), men i 1986 ble det påvist at heller ikke dette kunne ansees som entydig etiologi for syndromet. (24,25).

6.1.1 Dagens diagnostikk

Dersom man forlater historien og beveger seg fram til i dag, finner man flere definisjoner. I tabell 2 er det en oversikt over de fem gjeldende definisjoner i dag. Blant disse definisjonene er CDC (Fukuda)- definisjonen mest brukt. Også Holmes- og de kanadiske konsensuskriteriene brukes mye. Fukudakriteriene (27) erstattet Holmes-definisjonen fra 1988 (22). (Rikstrygdeverket baserer diagnosen ”kronisk/postviralt utmattelsessyndrom” på Holmes-definisjonen (27,28). Oxford-definisjonen (29) og den australske definisjonen (30), er så vidtfavnende at det er umulig å velge ut en homogen gruppe ut fra disse. Man kan ved bruk av disse definisjonene ikke utelukke pasienter med primært psykiatriske diagnoser, og som samtidig ikke viser fysiske symptomer(31).

Tabell 2 oversikt over definisjoner av ME/CFS som er i bruk I dag

År	1988	1990	1991	1994	2003
Definisjon:	Holmes CDC (21)	Den australske definisjonen(30)	Oxford definisjonen (29)	Fukuda CDC (26)	De kanadiske konsensuskriteriene (32)

I vedlegg 2 er det nærmere beskrevet om de ulike definisjonene og deres kriterier, og forskjellen mellom definisjonene.

Under følger en oppstilling av de tre mest brukte definisjonene.

6.2.1 CDC (Holmes) kriteriene fra 1988

Etter epidemiske forekomster (Lake Tahoe in Nevada, Nevada 1985) av såkalt ”postviralt utmattelsessyndrom, opprettet Center for Disease Control (CDC) en arbeidsgruppe for å definere dette syndromet, slik at man fikk et grunnlag for videre forskning. Denne arbeidsgruppen var bredt sammensatt og fikk navnet Holmes-gruppen etter lederen Gary P. Holmes. I 1988 foreslo Holmes-gruppen å bruke navnet ”The Chronic Fatigue Syndrome”. For at et tilfelle skal få denne diagnosen må pasienten oppfylle to hovedkriterier og 6 eller flere av de 11 symptomkriteriene, samt 2 eller flere av de tre fysiske kriteriene, eller - minst 8 av symptomkriteriene. Selv om CDC (Holmes) kriteriene fra 1988 for det meste er erstattet av CDC (Fukuda) kriteriene, benyttes de fremdeles av Rikstrygdeverket som grunnlag for diagnosen kronisk/postviralt utmattelsessyndrom(28,29). Da denne er en forskningsdefinisjon, stiller den strenge krav til varighet og grad av uførhet, samt utelukkelse av alle andre kjente sykdommer som kan forklare symptomene.

6.2.2 CDC (Fukuda 1994) Definisjon av Chronic Fatigue Syndrome

I 1994 opprettet CDC et nytt utvalg under ledelse av K Fukuda, (26) for å revidere definisjonen av CFS, senere nevnt som Fukuda-definisjonen. Denne er et kompromissforslag

mellom de ulike deltagerne i fagpanelet og har *fatigue* som hovedsymptom, men er ellers også utelukkende basert på subjektive symptomer. CFS-diagnosen forutsetter nå en utelukkelse av alle kjente fysiske og psykiske lidelser, men nevrasteni er nå ikke utelukket. Høy BMI (>45) (sykelig overvekt) og rusavhengighet fører også til utelukkelse. *Fatigue* skal imidlertid ikke sees på som motivasjonssvikt.

Fukuda-definisjonen omtaler verken tretthet, sanseintoleranse, forstyrret søvnrytme, vegetative, hormonelle og nevrologiske forstyrrelser, hudforandringer, kuldefølelse, forstyrret vannlating eller andre symptomer og tegn som er konsistent beskrevet ved myalgisk encefalopati. Slike symptomer blir oversett i klinisk praksis eller tolkes fritt som "uhensiktsmessige mestingsstrategier" eller "somatisering". (Sidsel Kreyberg, (28) (29)

6.2.3 De kanadiske konsensuskriteriene om ME/CFS 2003

Etter at pasientnettverket for ME/CFS hadde sendt ut et spørreskjema til leger over hele Canada med spørsmål om hva som kunne hjelpe dem best mht. til deres ME-pasienter, ble det oppnevnt en bred sammensatt ekspertgruppe for å utarbeide retningslinjer og kriterier mht. klinisk utredning så vel som diagnose- og behandlingsprotokoller(33)

(Se vedlegg 2 ME/CFS kriterier/definisjoner, hvor de er utførlig gjengitt og også tabellarisert for sammenligning)

6.3 Diskusjon

Dersom vi ser på de ulike definisjonene og deres kriterier, ser vi store ulikheter. Felles for alle de fem definisjonene som er i bruk i dag, er kravet om en sterk utmattelse. Holmes-definisjonen (1988) (21), er en forskningsdefinisjon, som krever flere kriterier oppfylt enn det de øvrige diagnosesystemene gjør. Holmes-definisjonen har som krav at de fleste kriteriene innenfor nevrologiske/kognitive manifestasjoner, og også flere immunologiske kriterier er oppfylt. Rikstrygdeverket baserer diagnosen på Holmes definisjonen, mens det internasjonalt/nasjonalt er Fukuda/CDC (26) og de kanadiske konsensuskriteriene (32) som er mest brukt. Dermed stilles det strengere krav for å oppfylle diagnosen i forhold til rikstrygdeverket enn hos legen som vesentlig baserer diagnosen på Fukuda /CDC eller de kanadiske konsensuskriteriene. Riktig diagnose (og behandling) ble/blir også vanskelig gjort fordi ME/CFS ikke er en ensartet sykdom, men kan ha flere komorbide manifestasjoner. Fukuda/CDC- og Oxforddefinisjonen (29) har kriterier som ekskluderer diagnosen. Disse kriteriene er blant andre BMI>45, anoreksia nervosa, Bulimia nervosa og alkoholmisbruk. Med denne eksklusjonsdiagnostikken, kan man komme i situasjoner der pasienter underdiagnostiseres grunnet en mulig komorbiditet

En konsekvens av den usikkerheten som er i forhold til kriterier/definisjoner i diagnostiseringen, påvirker også det man finner om insidens og prevalens. Både historisk og i dag. Å finne et enhetlig diagnosesystem med kriterier som det er en faglig enighet og tyngde i, vil kunne gjøre det mer oversiktlig i forhold til syndromet som diagnose og som utbredelse. Det vil være en fordel for både pasienten og samfunnet.

7 Utbredelse

7.1 Historisk

Den usikkerhet som har rådet rundt definisjonen, gjør at det er vanskelig å gi sikre tall om utbredelse. Selv om det er beskrevet tilstander som kan synes å ha likhetstrekk med ME/CFS opp gjennom tidene, kan vi allikevel ikke fastslå noe med sikkerhet. I 1924 ble det registrert epidemisk utbrudd av syndromet (Epidemic encephalitis), med over 5000 tilfeller bare i England og Wales.

Constantin Freiherr von Economo som beskrev encephalitis letargica (15, 33) kan ha hatt informasjon om tidligere lignende tilfeller og epidemier, slik som "Mendossa", (ev. Mendozza), 1521 i Lisboa, "Pestilence soporeuse", 1561 i Italia (soporific = producing deep sleep), "Lethargy with okular palsies" (oftalmoplegi) 1605 i Tyskland, "Nona" 1890-1891 i Italia. Sykdommen opptrådte i forbindelse med to influensa-pandemier og var assosiert med stupor. Kjennskapet til Nona-epidemiene skal ha vært drivkraften i hans arbeid.

7.2 Utbredelse i dag

ME/CFS er en verdensomspennende sykdom som rammer alle sosiale-, etniske- og aldersgrupperinger. Det er ikke gjort noen epidemiologiske undersøkelser i Norge eller Skandinavia for øvrig over prevalensen eller insidensen av ME/CFS. Aetat har ingen spesifikke tall over hvor mange av dem som er på tiltak, som har diagnosen ME/CFS. Det de kan oppgi, er antall personer med nedsatt arbeidsevne ved utgangen av august 2009 fordelt etter diagnosegrupper (34). ME/CFS hører inn under diagnosegruppen "muskel- og skjelettsykdommer". I denne gruppen er det 19347 personer med nedsatt arbeidsevne, herav 10018 personer på tiltak. Hvor mange ME/CFS pasienter det er i denne gruppen vet vi ikke. Folkehelseinstituttet har heller ingen oversikt/registrering over hvor mange ME/CFS pasienter det kan dreie seg om her i Norge. Undersøkelser over prevalens i USA (35) viste at forekomsten av ME/CFS var 0,42 % dvs. 420 syke pr 100 000 innbyggere. For Korea er det oppgitt 0,6 % og for Kina hele 6,4 %. Her ser det ut til å være misforståelser mht. prosedyre som er forklaringen på diskrepansen. Undersøkelser i Nigeria viser en høyere prevalens enn i USA, uten at nærmere detaljer angis.

Alle disse estimatene om prevalens kan vanskelig sammenlignes med hverandre, da samme tilstand kan ha blitt tildelt forskjellige diagnoser. I de mest ekstreme estimatene er mange andre kroniske sykdommer, som skulle ha vært utelukket, feilaktig tatt med som ME/CFS-tilfeller.

I "Chicago Prevalence study" (2) finner man høyest prevalens blant latinamerikanerne, 0,73%. Tidligere antok man at den først og fremst rammet hvite med høy utdanning og høy inntekt (ref. Yuppie flu / jappesyken.) Videre viste studien at afroamerikanerne og andre amerikanere har en prevalens på ca 0,33%. Det er nesten dobbelt så stor prevalens hos kvinner som hos menn (0,52 % mot 0,29%).

Det er gjort studier på hvilke konsekvenser ME/CFS har for den enkelte pasient, hvilke sosiale klasser/ kjønn som rammes hyppigst. Tabell 3 viser en sammenfattet oppstilling fra forskningsresultatene fra USA og andre deler av verden (2).

Tabell 3 Sammenfattede forskningsresultater vedrørende ME/CFS

- En prevalensandel i befolkningen på minst 0,2 til 0,4 %
- Sykdomsanfall begynner hyppigst i alderen 20 til 45 år
- Hos barn begynner sykdomsanfall hyppigst i alderen 13 til 15 år
- Prevalensforholdet kvinner/menn er ca 2:1
- Det er ingen forskjell i prevalens for sosioøkonomiske klasser
- ME/CFS forekommer i alle etniske grupperinger.

7.3 Diskusjon

I Norge har det vært lite forskning på ME/CFS fordi manglende faglig konsensus vanskeliggjør utviklingen av en felles begrepsklassifisering. I helsestatistikken kommer det ikke frem hvilke diagnostiske kriterier som ligger til grunn for sykejournaler, attester, og lignende etter ICD-10, med betegnelsen postviralt utmattelsessyndrom, kronisk tretthetssyndrom, ME/CFS, m.m. Dette fører igjen til at helsestatistikken blir ubrukbar og kan gi et feil bilde av den aktuelle situasjonen.

Det er vanskelig å få en sikker og nøyaktig registrering av utbredelsen på dette syndromet. Med sprikende definisjoner av ME/CFS mellom landene, og ulik holdning til diagnostisering blant medisinerne, er det faktorer som vanskeliggjør en korrekt statistikk/registrering av utbredelsen. Derfor er lidelsen kanskje mer utbredt enn vi i dag vet. At det er dobbelt så mange kvinner enn menn som rammes kan gjøre lidelsen til en stigmatiserende diagnose. Av den grunn kan det være vanskeligere for menn enn kvinner å oppsøke legehjelp for dette syndromet. Kvinnen kan oppfattes som mer sykkelig, og mer utsatt i sin rolle som karrierekvinne, familiemor, venninne og kone. Dette kan være med på gi den ulike kjønnsfordelingen i forhold til utbredelsen.

8 Etiologi

8.1 Historisk

Manningham fant lignende symptombeskrivelser som de for syndromet febricula hos Hippokrates (*Hippokrates* fra Kos, 460 - 377 AD) og andre høyt profilerte forgjengere (36). Han fant størst prevalens blant kvinner i rike familier og blant dem som var stillesittende og flittige, samt at tilstanden var forårsaket av forutgående hendelser, bl.a. sorg, intens tankevirksomhet forkjølelse m.m. (36).

Florence Nightingale (1820-1910), fikk et hardt anfall av "krimfeber" i 1855 med langvarig remisjon (9). Etter tilbakekomst til England i 1856 ble hun så syk at leger og bekjente trodde at hun kom til å dø. Et særdeles hardt anfall i 1861 lenket henne til sengen i 6 år, og hun forble invalid for resten av livet.

Charles Darwin (1809-1882) var om bord på Beagle (1835-38), men etter et hardt feberanfall (insektbitt), fikk han gjentatte anfall av forskjellige symptomer som kan indikere ME/CFS (10). Han søkte råd hos mer enn 20 leger, uten hell. Vann- og elektroterapi brakte tidvis lindring til å begynne med, men virkningen opphørte etter hvert.

8.2.1 Dagens teorier

Til tross for 25 års forskning på området og en rekke vitenskapelige publikasjoner, er patogenesen ved ME/CFS ennå ikke fastslått. Man har funnet en del anomalier i forskjellige medisinske tester, men det er vanskelig å fastslå om dette er etiologi eller patologi. Etiologien er altså fremdeles uklar, men man finner en del sammenhenger:

- De fleste pasientene var friske og aktive før sykdommen manifesterte seg. Mange hadde vært usedvanlig aktive. (1)
- Ca. 75 % hadde hatt en virussykdom forutgående for anfallet. (37)
- Forhøyede nivåer av mange forskjellige intracellulære patogener indikerer at en dysfunksjon i kroppens reaksjon på infeksjoner kan være en medvirkende årsak. (1)
- Andre prodromale hendelser inkluderer vaksinerings, anestesi, fysiske trauma, eksponering til miljøgifter, kjemikalier og tungmetaller. (1)
- Blodtransfusjoner ser ikke ut til å ha noen etiologisk påvirkning. (38)
- Mange pasienter opplever en akutt og dramatisk begynnelse på sykdommen, med hurtig forfall av helse og aktivitetsnivå, mens andre igjen gjennomgår en gradvis forverring av symptomene. (39)

Det er en rekke ulike manifestasjoner som bare forekommer hos pasienter med ME/CFS. Hovedsymptomet ved ME/CFS er den sterke utmattelsen - følelsen av mangel på energi og at man bruker lang tid (mer enn 24 timer) på å restituere seg etter en anstrengelse. Fordi det skjer en slik plutselig og drastisk endring i alminnelig fysisk og psykisk energinivå, er det lagt fram følgende hypoteser:

1. Årsaken ligger i en dyptliggende fysiologisk/psykisk reaksjon i den limbiske delen av hjernen. Det limbiske systemet (amygdala, hypothalamus, hippokampus og et større område på de mediale hjerneflatene) er utviklingsmessig meget gammelt og særlig knyttet til sinnsstemninger og affekter, samt motivasjon m.m. Seksualadferd, luktesans, matinntak m.m. er også knyttet til det limbiske systemet. Amygdala er assosiert med reaksjoner som "freeze",

flight, fight or "fright" og får sine sensoriske stimuli fra assosierte visuelle, audio- og somatosensoriske områder (40). Amygdala må kontrollere det autonome nervesystemet for å kunne avstedkomme en så hurtig sympatisk reaksjon på ytre stimuli. Utgående stimuli fra amygdala går til hypothalamus, samt til de autonome og sympatiske sentrene i hjernestammen. Særlig én amygdala-reaksjon kan tenkes å ha relevans til ME/CFS. Fright (skrekk) kan utløse "tonisk immobilitet", dvs. at alle viljestyrte kroppsfunksjoner og sensoriske impulser blokkeres. Et høyt fysisk/emosjonelt stressnivå (overtrening, langvarig fysisk/mental overanstrengelse, m.m., uten nødvendig restitusjon) over lengre tid kan svekke immunforsvaret, slik at f.eks. en virusinfeksjon kan ramme ekstra hardt. Dette kan igjen ha til følge at amygdala ikke kommer ut av immunreaksjonen, som fortsetter selv om sykdommen egentlig er overstått.

2. Årsaken kan ligge på cellenivå (41). En eller annen til nå ukjent? prosess innskrenker energien og funksjonen(e) til mitokondriene slik at cellene ikke kan nyttiggjøre seg oksygen som normalt. For ME/CFS-pasienter viser dette seg særlig etter aerobe anstrengelser, hvor det skjer en forverring av tilstanden og som varer i lengre tid (mer enn 24 timer). Forstyrrelser i muskelcellene fører til endringer i konsentrasjonen av ioner som: Ca^{2+} , Na^{+} og K^{+} , reduserte nivåer av ATP og CRP, så vel som redusert pH (surere miljø). Transporten av avfallsstoffer ut av cellene blir også redusert, f.eks. av uorganisk fosfat som hoper seg opp. Forstyrrelse av homøostasen kan hindre elektrontransporten fra cellemembranen og ned i t-tubuli. Dermed blir frigjøring av kalsium fra sarkoplasmatiske retikulum også hindret.

3. Forstyrret homøostase for endogent hydrogensulfid. En fremsatt hypotese argumenterer for at en forstyrrelse i homøostasen for endogent hydrogensulfid (H_2S) resulterer i forhøyede konsentrasjoner og mitokondriell dysfunksjon (42). Dette kan forårsake de mange komplekse symptomene man observerer i ME/CFS. Det blir hevdet at H_2S i lav konsentrasjon har en gunstig virkning og regulerer blodtrykk, kroppstemperatur, vaskulær glatt muskulatur, hjertefunksjoner, cerebral iskemi, samt modulerer hypothalamus/hypofyse/adrenal-aksen (HPA-axis). H_2S produseres i hjernen, bukspyttkjertelen og i mage-tarmkanalen. Ved gastrointestinale problemer kan H_2S lekke ut gjennom tarmveggen og gi forhøyede verdier i kroppen for øvrig. Det at man har funnet forhøyede verdier av H_2S kan naturligvis også skyldes at immobile (sengeliggende) ME/CFS pasienter ofte har fordøyelsesproblemer og utvikler såkalt permeabel tykktarm.)

4. Immunforsvaret. En engelsk "National Birth Cohort Study" testet hypoteser ang. CFS: dysfunksjon av immunforsvaret, fysisk svekkelse, dårlig treningsstatus, samt juvenil sykdomshistorie (43). Totalt 4779 deltakere ble fulgt opp fra fødsel til fylte 53 år med mer enn 20 separate data. Man samlet data om juvenil og parental helse, atopiske sykdommer, fysisk aktivitet, trøtthet, samt høyde og vekt til forskjellige tider. CFS ble identifisert ved egenrapportering i et utvidet semistrukturert intervju. Av 2983 deltakere som ble evaluerte ved fylte 53 år, rapporterte 34 (1,1 %) en CFS-diagnose. Det kunne ikke påvises en høyere insidens av atopiske- eller andre sykdommer i barndommen blant disse. Det som derimot viste seg å være assosiert med utviklingen av ME/CFS, var hard trening i barndommen og i tidlig voksenalder, samt lav BMI. Deltakere som fortsatte å trene mye, selv etter at de begynte å føle begynnende tegn på trøtthet før under og etter treningen, hadde senere en forhøyet risiko for å utvikle CFS.

5. Psykosomatisk hypotese. Prof. Ulrik Fredrik Malt ved psykosomatisk avdeling, rikshospitalet vektlegger betydningen av flere medvirkende faktorer og tenker seg en kompleks etiologi med flere medvirkende faktorer. (44) Han tenker seg en forklaringsmodell der psyke og soma sammen er med på å danne denne tilstanden.

8.2.2 ME/CFS- epidemi i Bergen

Et norsk eksempel på en mulig utløsende årsak til ME/CFS, er giardia lamblia infeksjonen som brøt ut i Bergen høsten 2004 som følge av forurenset drikkevann. Mer enn 5000 ble smittet, og flere år etter lider mange av ettervirkninger. Nærmest ved en tilfeldighet oppdaget man at ”overraskende mange også er kronisk trøtte”, sier Nina Langeland i ”NRK-Puls” 4.12.2006 (45). Kartleggingen viser at over 100 bergensere er kronisk trøtte etter giardia-epidemien.

Harald Nyland, professor i nevrologi ved Haukeland sykehus og nestor på ME/CFS her i landet, sier at 20 pasienter i forbindelse med denne infeksjonen, har fått diagnosen kronisk utmattelsessyndrom (ME)(46). ”Sykdommen kommer ofte etter en infeksjon” og tilfellene i Bergen kan kanskje gi en forklaring på hvorfor enkelte plutselig blir utmattet. Ofte er det unge, skoleflinke, plikttoppfyllende og veldig pålitelige pasienter med et meget høyt aktivitetsnivå som utvikler ME. *”Vi tror det kan være overbelastning over tid som er grunnlaget for utmattelsen. Så får de en akutt infeksjonssykdom. Da kobler disse personene over fra høy energi til en merkelig tilstand av det motsatte.”*

Under “Invest in ME “ – International ME/CFS conference 2009 – London 9.05.2009 fortalte prof. Nyland om enda en epidemi i Norge, denne i forbindelse med flere legionella-infeksjoner. Dette kan passe inn i flere årsakshypoteser.

8.3 Diskusjon

Problemet med å finne etiologien for ME/CFS består i å skille årsak(er) og symptomer fra hverandre. Da sykdommen er uensartet, er det også vanskelig å finne en homogen gruppe ME/CFS-pasienter for forskning på etiologi og respons på forskjellige former for behandling. En annen faktor er usikkerheten rundt kontrollgruppene ved ME/CFS-undersøkelser. Kontrollgruppene er ikke sengeliggende/ inaktive slik som intervensjonsgruppene er. Følgelig kan det reises spørsmål ved overføringsverdien/ sammenlikningsgrunnlaget ved kontroll- og intervensjonsgruppene.

Den sosiale aksepten av syndromet har bedret seg, men likevel er det mange pasienter som føler seg stigmatiserte, eller på annen måte opplever å bli mistrodd, å falle utenfor og miste grepet på tilværelsen. Betegnelser som ”sofaliggere”, ”late”, ”unna-sluntrer”, jappesyken (”juppie flu”), osv. har blitt brukt om de lidende fordi det for omgivelsene er vanskelig å kunne forstå og godta at noen som ikke så syke ut, i virkeligheten til dels led av en dyptgripende fysisk og psykisk funksjonshemning.

Den sosiale aksepten av syndromet har bedret seg, men likevel er det mange pasienter som føler seg stigmatiserte, eller på annen måte opplever å bli mistrodd, å falle utenfor og miste grepet på tilværelsen. Betegnelser som ”sofaliggere”, ”late”, ”unna-sluntrer”, jappesyken (”juppie flu”), osv. har blitt brukt om de lidende fordi omgivelsene ikke kunne forstå og godta at noen som ikke så syke ut, i virkeligheten til dels led av en dyptgripende fysisk og psykisk funksjonshemning.

Å fortsette med hard trening til tross for økende trøtthet, før, under og etter treningen, kan være et avgjørende steg i utviklingen av senere CFS. I idrettsfysiologien kjenner man til det å utvikle intoleranse mot trening, slik at man får et negativt utbytte av treningsinnsatsen. (”The point of diminishing return”) Treningsformer med strekk/forkortningssykluser kan også initiere muskelstølheth hos ellers friske mennesker og denne kan vare i flere dager.

Påfallende ofte har ME/CFS-pasientene hatt høy arbeidsintensitet eller gjennomgått annen stressbelastning over lengre tid før de har pådratt seg en infeksjonssykdom med langvarig remisjon. En tid etter dette har de så utviklet ME/CFS-syndromet. (Se også ”Florence Nightingale” og ”Charles Darwin”.)

9 Behandling

9.1.1 Historisk

I tråd med den uklare diagnostikken og etiologien, er det flere behandlingsmåter som har vært prøvd. I tradisjonell kinesisk medisin (TCM) finner vi en avhandling fra år 220 a.d., ”Shang Han Lun” (Shang Han Za Bin Lun) (12). Forfatter er Zhang Zhong Jing, som også kalles den kinesiske Hippokrates. Boken er verdens eldste komplette medisinske tekstbok med 397 seksjoner og 112 resepter på urtemedisin m.m. Boken omhandler også ”kuldeinduserte epidemiske sykdommer” (se tabell 1). Symptomene som beskrives er delt inn i seks grupper med terapianbefalinger (urtemedisin), og kan oppfattes å ha likhetsrekke med symptomene vi observerer ved ME/CFS.

Lite er omtalt i dag om hvilke terapier som tidligere ble benyttet i behandlingen av nevrasteni eller andre kroniske sykdommer. Det er blitt brukt behandlingsformer som elektroterapi, elektriske bad”, ”colon lavage” (enema), påtvungen isolasjon og sengeleie, ofte opptil 2 måneder, m.m. Disse metodene brukes ikke i dag.

Dr. H.J. Hall, (16) en av grunnleggerne av ”Occupational Therapy” (ergoterapi), som også behandlet nevrastenipasienter, skriver:

”The fact is that some of the most difficult and important cases of chronic illness cannot be adequately treated in the home, because of conflicting and unfavorable conditions, and because the physician does not have the opportunity to observe the patient or control his life for a sufficient length of time. The hospitals, as they are at the present organized, cannot of course meet this requirement, so it seems probable that the sanatoria will be increasingly important as they improve their equipment.

But a great responsibility rests upon these institutions. They can no longer treat all their patients with baths and electricity.”

Neurasthenia betegner jo opprinnelig en sykdom som affekterer nervene, altså en organisk nevrologisk lidelse, men etter hvert ble det klart at mange leger ikke aksepterte denne somatiske forklaringen. I tekstbøkene ser man hvordan man mer og mer heller til en psyko-nevrologisk etiologi (47).

En somatisk tilstand måtte nødvendigvis behandles farmakologisk, og de viktorianske legene hadde rikelig med forskjellige droger og tonikum. Man hadde remedier av forskjellige slag, som enten skulle stimulere en utmattet somatisk pasient, eller roe ned en overeksitert.

Alle disse ansatsene viste seg utilfredsstillende, både fordi de ikke virket og fordi pasientene viste seg å være hypersensitive til bivirkningene. Men, konseptet om mangel på energi førte til antagelsen om at elektroterapi ville kunne energetisere nedslitte nerver og en nedslitt kropp. Beard GM, for eksempel, begynte sin karriere som elektroterapeut og forsøkte mange forskjellige applikasjoner og varianter, og han hadde mange gode resultater (5). Men, de medisinske koryfeene fant etter hvert ut at virkningen av elektroterapi berodde mer på psykologiske faktorer enn på modifisering av nervesentrene.

The Rest Cure

Det syntes logisk at hvis neurasthenia oppsto på grunn av overarbeid, så ville hvile bøte på tilstanden. Hvile ville bevare energien, den som neurastenikerne manglet. De nye lovene om termodynamikk ga ”hvilekuren”, som skulle lade opp batteriene, vitenskapelig kredibilitet. Silas Weir Mitchell, den gang den ledende amerikanske nevrolog, beskrev denne i 1875 (3). Den besto av følgende 5 elementer, - hvile, isolasjon, massasje, elektroterapi og diett.

Kuren var ekstrem og ble for det meste applisert til kvinnelige pasienter fra middel- og overklassen. Pasientene ble holdt isolert i opptil 2 måneder, med liten kontakt med omverdenen. De fikk ikke lese eller gjøre håndarbeid og de fleste fikk ikke engang rulle over, dvs. forandre stilling, noe som indikerer at de antakelig var bundet fast. I sin avhandling ”Fat and Blood” forteller Dr. S. Weir Mitchell at de fleste ble medgjørlige etter 5 til 6 dager.

Pasientene fikk daglig massasje. En næringsrik og fettholdig diett var også viktig, da Weir Mitchell anså at anemi og magerhet var en av årsakene til lidelsen.

Charlotte Perkins Gilman (1860 – 1935), feministisk forfatter, skrev om sine erfaringer med “Rest cure” i ”The Yellow Wallpaper” (48). Boken beskriver en kvinne som blir drevet til vanvidd av denne behandlingen.

Virginia Wolf, (1882 – 1941) feministisk forfatter, skrev også om hvordan menns fordommer interfererte med behandlingen. Hun hadde sine første anfall allerede I 13-årsalderen (49,50)

Samtidige leger så at den somatiske modellen ikke holdt stikk. Hvis det ikke var noen cellulær basis for utmattelsen, hva var da hensikten med hvile? Man begynte å få øynene opp for at hele oppstyret med hvilekuren var rekvisitter for legene til å tilskynde og oppmuntre pasientene, og at kuren derfor kunne avskaffes (51).

Det ble også stadig vanskeligere å se bort fra den rollen ”suggesjon” inntok i forholdet mellom pasient og lege. Enden på det hele ble at ”rest cure” etter hvert forsvant, og pasientene som ble holdt avsondret og hvilende i måneder, kunne komme ut og bevege seg og trene, ofte med ”Occupational therapy” (ergoterapi).

Karl Menninger gikk i 1941 sterkt i rette med *Rest Cure* og kalte den et misbruk av ”hvile” i psykiatrien (52).

Richard Asher tok i 1947 et oppgjør med tradisjonen at det første man gjør, er å sende pasienter til sengs (53). Han hadde sterke innvendinger mot dette, begrunnet i de uheldige fysiologiske og psykiske følger for både kropp og sinn ved langvarig sengeleie. Disse konsekvensene er oppsummert i tabell 4. Sykdom blir målt ut fra hvor lenge man er sengeliggende, og leger blir vurderte ut fra deres opptreden ved sykesengen. Han gjør oppmerksom på at under sengetøyet lurte det formidable farer. Han setter seng og grav i samme kategori og mener at man har grunn til å frykte begge. Han beskriver mange av farene ved sengeleie, og presiserer at det knapt er noen del av kroppen som ikke blir negativt influert.

Fordi nettopp dette ser ut til å bli tatt for lite hensyn til ved nåtidig behandling av ME/CFS-pasienter, siterer jeg kortfattet de viktigste punktene her:

Tabell 4. Uheldige konsekvenser som følge av langvarig sengeleie

- **Respirasjon:** Stadig uforandret kroppsstilling fører til opphopning av bronkial sekresjon, som igjen kan fremkalle hypostatisk lungebetennelse. Mangelen på bevegelse og forminskede pustevolum hindrer re-ekspansjon av en syk lunge.
- **Blodårer:** Langvarig sengeleie medfører nedsatt blodsirkulasjon og utsjaltning av muskel-venepumpen i leggene. Dette øker faren for tromboser eller trombo-embolisme.
- **Hud:** Liggesår er vanlige komplikasjoner ved lengre sengeleie, men av en eller annen grunn får ikke ME/CFS-pasienter liggesår.
- **Muskler og ledd:** Ved sengeleie blir enkelte muskler konstant strukket ut, mens andre har vedvarende kontraksjon. Fotdropp (drop foot gait) er den vanligste bevegelseshemmingen. (foten faller ned ved gange fordi dorsiflektorene; mm. tibialis anterior, ext. hallucis longus og ext. digitorum longus) er svekket slik at foten faller flatt i bakken ved hælberøring). Stivhet og fleksjon i kneleddet er antakelig den nest vanligste. Sammen med svakhet og generelt tap av muskelmasse gir dette den hinkende, smertefulle gangen man ofte observerer hos rekonvaleserende pasienter.
- **Skjelett:** Når kroppen ikke lenger brukes, vil kalsium forsvinne fra skjelettet slik at det oppstår osteoporose, noe som kan ha alvorlig konsekvenser, særlig for eldre pasienter.
- **Nyrer:** Tapet av kalsium fra skjelettet kan forårsake en øket tendens til dannelse av nyre- og blærestein.
- **Fordøyelsessystemet:** Allerede etter få dagers sengeleie kan man merke fordøyelsesbesvær med kvalme, trykkfølelse i mellomgulvet sure oppstøt, halsbrann og nedsatt appetitt. Forstoppelse er også et vanlig fenomen ved sengeleie.
- **Mentale forandringer:** Sengeleie kan ha en demoraliserende effekt. Til å begynne med fører det til masing, smålighet og irritabilitet. Deretter kan pasienten få overdrevne antagelser om alvorligheten av tilstanden slik at ønsket om å stå opp forsvinner og pasienten til og med motsetter seg forsøk på å få han/henne opp av sengen.

9.1.2 Historisk kvinnesyn: Kvinner og sykkelighet

Som et forsøk på å forstå både bakgrunnen og kritikken for "The rest cure", nevnes det kvinnesyn som rådet på 1800-tallet, og også inn i 1900-tallet. Kvinnen ble den gang framstilt som både sykkelig og svak. Karin Johannisson gir i sin bok "Det mørke kontinent" (1994), om "kvinner, sykkelighet og kulturen rundt århundreskiftet", en intens beskrivelse av datidens forhold mellom kvinner og leger, hvor kvinnene inntar både en pasientrolle og en sykerolle (8). Sitert fra hennes bok:

"1800-tallets definisjoner av kvinnelighet medførte en fortrenning av egen identitet, av nysgjerrigheten, av vitebegjær og jeg-følelse". "Når ulyst blir definert som sykdom og lidelsen som symptom, ble kvinnen pasient."

Kvinnen måtte underkaste seg legen, og Silas Weir Mitchell anså kvinnen som en bedre pasient enn mannen fordi hun med all sin svakhet er langt enklere å hankses med og finner seg langt fortere i pasientrollen enn mannen. (3).

9.2 Dagens behandlingstilbud

Av de behandlingstilbud som i dag finnes, er det ikke noen standardiserte retningslinjer i forhold til terapianbefalinger. Kontrollerte kliniske forsøk er gjort, der kognitiv adferdsterapi og gradert treningsterapi viser seg å ha en positiv effekt.

I rapport nr 09 – 2006, ("Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/ myalgisk encefalopati (CFS/ME)" (7), har man bl.a. søkt opp og kvalitetsvurdert publikasjoner. Disse omfatter effekten av de ulike behandlingene og en beskrivelse av de systematiske oversiktene. Behandling av barn og unge ble også undersøkt. Oppsummert viser effekten av de ulike behandlingene følgende:

- **Kognitiv adferdsterapi (CBT)**

Det finnes to typer:

1. Stimulerer til en gradvis økende aktivitet, for å nærme seg tidligere aktivitetsnivå.
2. Tilpasset balanse mellom hvile og aktivitetsnivå.

CBT ser ut å gi bedre fysisk funksjon og livskvalitet, men det er usikkert om behandlingen påvirker mental helse.

I en studie ved Haukeland sykehus har man benyttet en trefoldig ansats med CBT, mirtazapin (antidepressivum) og placebo over 2x 12 uker (54). Pasientene ble delt inn i 3 grupper, n = 72, og behandlet med CBT, mirtazapin og placebo. Etter 12 uker viste CBT-gruppen en signifikant forbedring etter Fatigue scale. CBT- gruppen fikk så behandling med mirtazapin i 12 uker. Evalueringen viste en signifikant forbedring i forhold til kontrollgruppene. En annen studie viser positiv effekt ved CBT, da gjerne i kombinasjon med annen behandling (67).

En annen studie (55) tar utgangspunkt i at CBT for ME/CFS pasienter gir lettelse i symptomer og funksjonshemming. Det er imidlertid uenighet om grunnen til den observerte forandringen. Noen mener at den bare lærer pasientene å tilpasse seg til en kronisk tilstand, mens andre igjen mener at rekonvalesens kan være mulig.

Etter ett års behandling oppfylte 69 % av pasientene ikke lenger CDC-kriteriene for ME/CFS. 23 % av pasientene var fullstendig restituerte.

- **Gradert treningsterapi (GET)**

Treningsterapi/ gradert treningsterapi (inkluderer pacing): ser ut til å redusere utmattelse, men viser ingen dokumentert effekt på depresjon eller livskvalitet. Treningen kan være tilrettelagt innenfor toleransegrensen $\leq 40\%$ VO₂ max (pacing), til aerob trening $\geq 75\%$ VO₂ max. Stort frafall, særlig når treningen hadde høy intensitet, dvs. over 75 % VO₂ max.

- *Symptombehandling med farmakologi*
Farmakologisk behandling: Man har hittil ingen resultater som tilsier bruk av farmakologisk behandling, hvis det ikke samtidig foreligger annen sykdom som tilsier slik behandling.
- *Alternativ/komplementær terapi: homøpati, massasje, osteopati, fysioterapi, ergoterapi, akupunktur, Lightning Process*
Homøpati: To studier med lav og meget lav dokumentasjonsstyrke viser positiv effekt på generell utmattelse, men ingen effekt på QoL.
Massasje: En liten RCT av dårlig kvalitet viser en generell gunstig effekt
Osteopati: En liten kontrollert studie av meget lav kvalitet viser en generell gunstig effekt.
Fysioterapi: 1 studie om pusteøvelser for en CFS subgruppe med asynkron pusting (56).
Ergoterapi: (Occupational Therapy): Mestringskurset på ME/CFS-senteret på Ullevål Universitetssykehus gir deltakerne tilgang til fysioterapi og ergoterapi (57).
Akupunktur: Fra 2005 til 2009 foreligger det i PubMed 11 artikler om bruk av akupunktur til behandling av CFS/ME. Det angis generelt gode resultater, men en systematisk gjennomgåelse i 2008 påviser at disse studiene gjennomgående er av dårlig kvalitet (58||)
Lightning Process: Undersøkelser blant deltakerne (selekterte?) viser at ca 1/3 blir "friske", 1/3 bedre og 1/3 ingen virkning eller forverring. Metoden sies å ha mye til felles med diatettikk (Scientologikirken), hjernevasking, og selvhypnose (hypnoterapi) og får hard kritikk av de som gjennomgår terapien uten å få effekt. I prinsippet blir disse hengt ut som uvillige til å bli friske.
Immunmodulerende behandling: En hypotese har postulert at CFS/ME-pasienter kan ha immunregulatoriske forstyrrelser, som ville kunne korrigeres av behandling med div. immunmodulerende medisiner. Studien tilsier at gammaglobulin kan ha litt generell effekt, men også alvorlige bivirkninger. For de andre preparatene var det for liten dokumentasjonsstyrke mht. utsagn om effekt.
Kosttilskudd: Generelt liten virkning og også lav dokumentasjonsstyrke.

Nedenfor er ulike behandlingsformer rangert etter hvordan CFS/ME-pasienter med medlemskap i Action for M.E. opplevde grad av nytteeffekt (2001).

	Til god hjelp	Ga ingen effekt	Førte til forverring
Smertestillende medisiner	61%	28%	11%
Sovemedisiner	67%	17%	16%
Pacing	89%	9%	2%
Gradert trening (GET)	34%	16%	50%
Kostendringer	65%	32%	3%
Kosttilskudd	62%	36%	3%
Hvile, inkl. hvile i sengen	91%	8%	1%
Kognitiv atferdsterapi (CBT)	7%	67%	26%
Annet	75%	11%	14%

I en undersøkelse i regi av pasientforeningen Action for ME. basert på 3.074 pasienter, fant man bl.a. av de 423 pasientene som hadde prøvd CBT at opplevde 55 % (223) opplevde ingen forskjell i sin helsetilstand, mens 22 % (91) var blitt dårligere. Videre ble pacing, inkludert hvile rapportert som den mest nyttige strategien (90%). Den mest skadelige strategien var gradert treningsterapi (GET), der 48% anga at situasjonene ble verre. Også kognitiv adferdsterapi ble rapportert å forverre situasjonen (22%).

Man legger merke til at undersøkelsene viser at CBT blir karakterisert som den minst nyttige strategien. GET får en enda dårligere attest.

Derimot scorer Pacing og hvile, inkl. hvile i sengen høyt, 9 av 10 av pasienter mener at denne strategien gir størst effekt.

9.3 Diskusjon

For en ME/CFS- pasient på søken etter den riktige behandlingen, er det ikke lett å finne fram på egen hånd. Disse pasientene er syke, og skal ikke trenge å ”lete seg fram” etter behandlinger med dokumentert effekt. Det er per i dag kun kognitiv adferdsterapi og gradert treningsterapi som har vist å ha en gunstig effekt. Denne gruppen kan havne i den ”alternative jungelen”, der det florerer av tilbud, - både av seriøs og useriøs art. Og dette kan være kostbare behandlinger. Det er viktig at ME/CFS- pasienter får hjelp av fagfolk til å velge og vurdere riktige typer behandlinger. At ME/CFS- pasienter bør oppfordres til å holde seg i en viss grad av aktivitet, innenfor den enkeltes kapasitet, er et viktig budskap å formidle

At det er så stor diskrepans mellom resultatene fra kliniske undersøkelser og resultatene av spørreundersøkelsene er interessant. At denne pasientgruppen har en frykt for å oppleve en ytterligere utmattelse, kan være en mulig faktor. De vil kanskje ikke gå ”helhjertet” inn i en behandlingsmetode de frykter å bli verre av. Det kan også være at pasientene som deltar i kliniske forskningsprosjekter er særlig motiverte. Det vil kunne gi et bedre resultat. I disse undersøkelsene er det heller ikke tatt med diagnosestatus og opplysninger om f.eks comorbiditet som kan virke inn på resultatet av undersøkelsene.

Ved studier som blir gjort i forhold til behandling av ME/CFS, er det faktorer som kan forkludre resultatet. Det er et stort spenn fra de sykeste pasientene og til de ”friskeste” pasientene. Dersom alle ME/CFS- pasienten blir inkludert i samme gruppe ved et behandlingsforsøk, vil selvsagt resultatene sprike. Videre kan det være psykologiske faktorer som det ikke taes hensyn til, som for eksempel egen tro på behandlingseffekten. Dersom det er flere etiologiske faktorer som gir dette syndromet, kan det være en grunn til at det er vanskelig å finne en behandling som hjelper for alle ME/CFS- pasientene.

Det er i den historiske tiden brukt behandlingsmetoder vi i dag ikke lenger benytter. Vi må sette disse måtene å behandle på inn i dens kultur og tidsepoke. Slik er det kanskje mer forståelig at man den gang benyttet bl.a. vannterapi og elektroshjokk for syndromer liknende ME/CFS.

Grunnet søvnproblematikken blant ME/CFS- pasientene, blir det her nevnt i et eget avsnitt. Hovedfokuset ved behandlingen av ME/CFS- pasienter er ikke på søvnproblematikken. Men i Carruthers BM, van de Sande MI. 2005, "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (1) heter det:

Fatigue: “*Treat sleep disturbance before attempting to treat fatigue.*” Fysikalske tiltak er for eksempel ”selvhjelpstrategier”*, som inkluderer prioritering og grensesetting, å balansere aktivitets- og hvileperioder, forenkling av gjøremål, pusteøvelser, massasje m.m. Et varmt bad kan gi nødvendig avslapning. Ellers bør dagens siste måltid og ev. treningsøkt helst avsluttes to timer før leggetid. *(Carruthers og Sande var sterkt i mot ”CBT” og foreslo i stedet ”selvhjelpstrategier”).

Om symptomet ” Søvnforstyrrelser/mangelfull, ikke-restituerende søvn, med kvantitets- og/eller rytmeforstyrrelser” er assosiert med endret søvnmønster, er undersøkt i to studier. En japansk studie (59) som undersøkte frekvensen i overgangen mellom søvnstadiene, fant at CFS-pasientene hadde en signifikant lavere frekvens enn kontrollgruppen (22 kvinnelige CFS-pasienter mot 22 tilsvarende friske kvinner.) En annen studie fant ingen signifikant forskjell i søvnkvaliteten for CFS-pasienter i forhold til kontrollene (60).

Det er behov for mer forskning på området innenfor behandling. Men det byr på utfordringer å måtte behandle en sykdom med ukjent etiologi.

10. Prognose

10.1 Historisk

Man finner lite om prognoser for ME/CFS liknende sykdommer fra tidligere. En lege skriver i 1924 om at prognosen uten behandling er kronisk (61). Prognosen med behandling vites ikke, da det ikke forefinnes noen oversikt på dette. Han siterer en annen lege som i 1921 skrev at man i subaktive stadier av sykdommen må vente i måneder med å sette en prognose for varighet og remisjon. Han hadde ikke kunnet finne noen oversikt over prosentdelen av pasienter som hadde blitt helt friske.

10.2 Prognose i dag

Prognosen for pasientene med denne diagnosen, er undersøkt gjennom ulike studier. En kohortstudie (62) med 642 CFS pasienter fra 147 legekontorer i Nederland, samlet mann inn opplysninger om fatigue, fornemmelse av helse og funksjon, fravær, psykologiske symptomer og søvn. Totalt deltok 642 CFS-pasienter i undersøkelsen. 75 % av disse kunne deles inn i 4 distinkte grupper:

- 26 % viste et konstant høyt fatigue-nivå
- 25 % viste en langsom bedring
- 17 % viste en hurtig bedring
- 32 % viste en bedring til å begynne med, men fikk så et tilbakefall.

Studien antyder et longitudinalt samsvar mellom alvorlighetsgrad av fatigue, forringet funksjonsevne, psykologiske symptomer og dårlige søvnvaner. Det er derfor viktig å være oppmerksomme på at pasienter som søker behandling for fatigue også kan ha disse helse- og psykososiale problemene i tillegg.

Andre funn blant ME/CFS pasientene (37)

- Tap av jobb/inntekt 76 %
- Brutte parforhold 100 %
- Forminsket læringsevne 89 %
- Sosial isolasjon 77 % (i de verste anfallene/fasene 94 %)
- Sengeliggende eller bundet til huset 25 % (i de verste anfallene/fasene 74 %)
- Sterke influensalignende symptomer i de verste anfallene/fasene 83 %
- Forverring av symptomene etter kroppslige anstrengelser 92 %
- Konstante smerter 67 %
- Forutgående virusinfeksjon 75 %
- Negative holdninger fra helsepersonell 77 %

En studie for å undersøke *situasjonen for unge jenter med diagnosen ME/CFS* er gjort (63). Den viser at de med mest uttalt fatigue har mest angst og depresjon. De har samtidig minst fysisk aktivitet og redusert søvn, sammenliknet med dem som ikke hadde så stor grad av fatigue.

Å identifisere faktorer av betydning for utfallet av behandling, samt å analysere virkningen av omfattende diagnostisering, er gjort i en studie (64). Et bedre resultat var assosiert med en større tillit/tro til/på behandlingen, aktiv søkning etter informasjon om komplementær medisin, helsefremmende spisevaner og bedre psykisk helse. Videre viste undersøkelsen at motivasjonsaspektet er særdeles viktig for behandlingsresultatet, noe som indikerer at man må ta mer hensyn til individuelle holdninger og forventninger når man allokere pasienter til rehabilitering.

En systematisk gjennomgåelse av studier som beskriver *prognosene for CF og CFS* (64), konkluderer med at full restitusjon fra CFS er sjelden, men prognosene for en forbedring av tilstanden er gode. Men, det er tiltakende belegg for effektiviteten av CBT og GTE (GTE inkl. Pacing). Av viktighet er at resultatet klart viser at uavhengig av biologien av CFS, så er pasientens overbevisning og tillagte egenskaper i forhold til sykdommen intrikat forbundet med den kliniske fremstillingen og tilbudte behandling.

Studien beskriver også de to tilnæringsmetoder for å forstå CFS: Paradigmene ”Kognitiv adferd” og ”Dekondisjonering”.

- Den kognitive adferdsmodellen forsøker å forklare hvordan livets stressfaktorer fremskynde CFS i predisponerte personer og hvordan da kognitive -, fysiologiske - adferds - og sosiale faktorer virker sammen slik at sykdommen opprettholdes og skaper en ond sirkel av kronisk fatigue og uførhet.
- Dekondisjonering er en fysiologisk prosess som fører til en reduksjon av kroppens effektivitet, reduserer evnen til fysiske anstrengelser og medfører dermed forminskede utholdenhet

Langtidsprognosen for ME/CFS, er undersøkt i en australsk gruppestudie (n=103.(66) Resultatet viste at 65 (63 %) hadde forbedret status, men bare 6 var helt symptomfrie. To pasienter hadde i mellomtiden fått en annen medisinsk diagnose og 20 hadde fått en psykiatrisk diagnose. Konklusjonen er at selv om de fleste med diagnosen CFS etter hvert får bedret status, så er det likevel mange som forblir funksjonshemmede. Psykologiske faktorer slik som holdning til sykdommen og mestring ser på lang sikt ut til å være viktigere prediktorer enn immunologiske og demografiske faktorer.

10.3 Diskusjon

Det er viktig å oppmuntre til behandling som viser seg å ha effekt,. Studiene som nevnt under behandlingsavsnittet, viser betydningen av den psykologiske biten i dette bilde. Å oppmuntre pasienten, å hjelpe til med å skape gode holdninger og tanker i forhold til egen sykdom og mestring hos en ME/CFS- pasient, viser seg å være av betydning.

Hva angår prognose og lightning-process-behandlingen (LP), så er LP foreløpig en udokumentert terapi der det per dags dato ikke foreligger evalueringer av metoden. Det er heller ingen dokumentasjon av langtidseffekt. Skeptikere til metoden påpeker bl.a. manglende dokumentasjon av resultater, hemmelighold av teknikker, m.m.

Barbara Baumgarten, leder for ME/CFS-senteret (57) sitert fra ”Dagens Medisin” 26.03.09) påpeker at effekten foreløpig ikke er dokumentert og at resultatene som Phil Parker selv går ut med er verdiløse. Deltakerne må fylle ut et skjema på siste kursdag og si at de ikke har ME, hvis ikke har de ikke gjort LP på riktig måte! Baumgarten har selv møtt pasienter som har blitt langvarig bra, men også mange som har fått tilbakefall. Det finnes ingen studier som forteller noe om langtidsvirkningen, altså om hvordan situasjonen er for disse pasientene etter, for eksempel, 6 - 12 måneder.

Leder i ME-foreningen, Ellen Piro, (sitert fra ”Dagens Medisin” 26.03.09) forteller at mange ikke blir friske og fortsatt har symptomer. (65) Mange har også rapportert alvorlige tilbakeslag. ME-foreningen har de fått mange sterke advarsler mot LP fra utenlandske ME-eksperter. ”De understreker at LP ikke gjør noe med de underliggende prosessene”, sier Piro.

ME-foreningen har også sterke innvendinger mot resultatene og slutningene som rapporten fra kunnskapscenteret la fram, da undersøkelsene foretatt av pasientforeningene viser motsatt resultat (se resultater i prognose- avsnittet).

11. Diskusjon

Myalgisk encefalopati (ME)/ chronic fatigue syndrome (CFS), er en sykdom det hersker mye usikkerhet rundt. Det er en sykdom som vi vet rammer alle aldersgrupper, alle sosiale lag og etnisitet. Ved å lete i historien er det beskrevet liknende symptomer/syndromer langt tilbake i tid (220 a.d.). Om dette er isolerte sykdommer, som kun eksisterte i sin tid, og kun hadde liknende trekk med det vi i dag kaller ME/CFS, det kan vi ikke si med sikkerhet. Om det var sykdommer som levde i tråd med den kulturen og det miljøet som rådet da, og fikk sine uttrykksformer der etter, eller om det var lidelser uavhengig av tid og sted, det vet vi heller ikke. Men det er tydelig at liknende syndromer har forekommet opp gjennom historien.

I dag er det fem ulike diagnosesystemer i bruk. Det er ulik praksis i forhold til bruken av disse. Ved å bruke ulike definisjoner, gir det en usikkerhet i forhold til utbredelsen. Dersom man hadde kommet til enighet om ett diagnostisk system, ville det blitt en mer nøyaktig diagnose og en større mulighet for å utarbeide presise tall i forhold til utbredelse. Dette igjen, ville kunne danne et mer solid grunnlag for forskning på syndromet. Det er ingen registrering over syndromets utbredelse verken i Norge eller i Skandinavia. Det er derfor ikke mulig å oppgi noe tall over hvor mange som er rammet i Norge. Å foreta en norsk epidemiologisk undersøkelse og utarbeide et registreringssystem kan hjelpe oss med å få et bedre overblikk over hvor stort omfanget er av dette syndromet i Norge.

De forskjellige inkluderende eller ekskluderende kriterier, som skal diagnostiseres over et tidsrom på minst 6 måneder, gjør sitt til at usikkerheten og belastningen for den syke er stor før en eventuell godkjennelse av diagnosen foreligger. Denne ekstrabelastningen, i tillegg til fortvilelsen av å ikke kunne fungere verken på det personlige eller sosiale plan, er en faktor som kan forsinke remisjonen. De nitidige og langvarige undersøkelsene og laboratorietestene er dessuten kostbare og binder opp mye tid og resurser i helsevesenet.

Selv om sykdommen kan forårsake betydelige smerter/ubehag og i stor grad begrense eller redusere daglige aktiviteter, så kan den/de lidende se ganske frisk/e ut. Dette paradokset kan ha vært med på å forsinke aksepten av syndromet, særlig fordi det pr dags dato ikke finnes noen sikker etiologi. Diagnosen sikres bare ved en tidkrevende registrering av inkluderende eller ekskluderende symptomer. Selv om vi nå kan fastslå diverse nevrologiske, nevroendokrine, immunologiske anomaliteter, så har vi fremdeles ingen sikre tester for å sikre etiologien. Slik sett er vi til nå ikke kommet så mye videre enn hva den kommentaren Prof. Osler hadde til diagnosen *Nevrasteni*, forteller (fritt gjengitt):

”Nevrasteni er en sykdom med et påfallende fravær av sammenheng mellom de symptomene pasienten beklager seg over - og mangelen på objektive funn ved legeundersøkelsen.”

Prof. William Osler (66)

(Canadisk lege, 1849-1919)

(Engelsk original: Sir William Osler. Principles and Practice of Medicine, 1895; “neurasthenia”..... "in all forms there is a striking lack of accordance between the symptoms of which the patients complains and the objective changes discoverable by the physician.")

Siden etiologien til syndromet ikke er kjent, står vi ovenfor store behandlingsmessige utfordringer. Det byr på vanskeligheter når man skal forsøke å behandle en lidelse man ikke kjenner årsaken til. Det har vært forsøkt terapier innenfor blant annet psykologisk behandling, symptombehandling med farmakologi og alternativ terapi. Det viser seg at den psykologiske behandlingen, da gjerne i kombinasjon med annen komplementær behandling, har gitt best resultat (67).

Pasienter med ME/CFS har som regel en lang vei å gå for å bli frisk. Det er bedringsutsikter for disse, men det er ofte et tidsperspektiv på flere år. Noen pasienter blir aldri friske igjen. Det er vist gjennom studier med hensyn til langtidsprognose at psykologiske faktorer slik som holdninger til sykdommen og egne mestringsstrategier er av stor betydning for bedringsprosessen (64,6). Kunnskapen på dette området kan vi benytte oss mer av ovenfor pasientene. Å utarbeide retningslinjer for behandling, samt kurs i mestring kunne være til hjelp for denne pasientgruppen.

I tolkning av funnene i oppgaven må vi ta høyde for at metoden som er brukt, har svakheter. Gjennom å utforske den historiske delen ved ME/CFS, er det brukt strategier som gir en "kildeusikkerhet". Det har ikke vært mulig å finne ut av historien til ME/CFS på de medisinske basene som Medline/Pubmed eller Cochrane. Det er derfor søkt på utradisjonelt vis, der sekundærreferanser også er brukt. Sekundærreferanser avviker fra en originalreferanse ved at den er usikker, i så måte at man "må stole på" at det man leser i sekundærreferansen er tilfelle. Man kan da ikke selv bekrefte uttalelsene direkte. Videre er det ikke gjort noen kvalitetsvurdering av resultater som blir funnet i artikler, bøker, etc. da det ikke er gått gjennom noen "kvalitetsinstans". Uttalelser fra fagfolk kan være plausible, men det må taes i betraktning at de muligens representerer et smalt fagområde, der de har sine egne interesser for å fremme, for eksempel et vellykket behandlingsresultat.

Usikkerheten rundt forfatterens egne "interesser" er i størst mulig grad luket vekk når de er publisert på medisinske baser. De medisinske basene har en kvalitetssikring, noe som gir en god validitet. I oppgaven der det er søkt etter temaer som angår dagens situasjon (definisjon, utbredelse, etiologi, behandling og prognose), er det brukt en annen metode. Det er da benyttet søk på de medisinske basene, noe som gir en større styrke i forhold til kvaliteten, da artiklene blir publisert på en vitenskapelig måte. Men selv her er det usikkerhet hva angår validiteten til behandlingsresultater da intervensjons- og kontrollgruppene ikke er direkte sammenliknbare. Intervensjonsgruppen er ikke en enhetlig gruppe. Den er heterogen og sammensatt og diagnosene er basert på ulike diagnosesystemer. Dette gir igjen usikkerhet med hensyn til resultatene.

Syndromet bærer med seg ubesvarte spørsmål. Det er flere diagnosesystemer i bruk, noe som gir en usikkerhet i forhold til utbredelse, og også ME/CFS som en enhetlig diagnose. Det bør utarbeides ett diagnostisk system som har en faglig tyngde i seg. Det vil kunne også gi et bedre grunnlag for forskning på syndromet. Vi kjenner ikke etiologien, dog er det ulike hypoteser. I dag forskes det videre både på etiologiske faktorer og på behandling. Kognitiv adferdsterapi har vist seg å ha positiv effekt (67). Det kan vi utnytte bedre i forhold til pasientene.

Å oppleve en dramatisk funksjonsnedsettelse, med alvorlig grad av utmattelse, sykdomsfølelse, diffuse symptomer og usikkerhet om hva som er skjedd med kropp og psyke, kan virke skremmende. Usikkerheten rundt familie, jobb, skole og egen framtid medvirker til håpløsheten som preger denne pasientgruppen. Disse menneskene trenger først og fremst støtte, forståelse og aksept for det de lider av. Det har de krav på. Og de trenger hjelp. Uansett årsak, sosial klassesilhørighet og etnisitet, eller annen komorbiditet. Det er et samfunnsansvar at man med hjelp av fagfolk skaper en aksepterende og forståelsesfull holdning. Denne gruppen av mennesker skal ikke måtte kjempe for å bli forstått, eller trodd. De må kjempe i seg selv- for å bli friske. Derfor er det viktig å skape en sosial/ samfunnsmessige aksept ovenfor ME/CFS pasientene og for å fremskaffe best mulig kunnskap gjennom grundig forskning. Vi må samtidig ta vare på verdien av å møte pasienten og den/de pårørende med en støttende og anerkjennende holdning.

12 Referanser

1. **Carruthers BM, van de Sande MI.** 2005, "Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners. An Overview of the Canadian Consensus Document , Published by Carruthers and van de Sande ©2005.
2. **Jason LA** et al., 1999, "A community-based study of Chronic Fatigue Syndrome", Archives of Internal Medicine 159 2129-2137
3. **Silas Weir Mitchell**, (1829 – 1914), (*Injuries of Nerves and Their Consequences og "Fat and Blood"* 1877).
4. **Charcot, Jean Martin** (1825 – 1893), sin tids mest berømte franske nevrolog. Burgess Gordon: "Standard Medical Terminology" (*JAMA* 191:311 [Jan 25] 1965)
5. **Beard GM**, (1839 - 1883)Neurasthenia or Nervous Exhaustion, Bost Med Sur J 1869; 3: 217–21
6. **Cairns R, Hotopf M:** A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005 Jan; 55(1):20-31
7. **Vegard Bruun Wyller, Arvid Bjørneklett, Oddbjørn Brubakk, Lillian Festvåg, Inghild Follestad Ulrik Malt, Kirsti Malterud, Harald Nyland, Harald Rambøl, Bjarte Stubhaug, Lillebeth Larun:**"Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/ myalgisk encefalopati (CFS/ME)", Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Rapport nr 09 – 2006
8. **Johannisson Karin**, professor i idé- og vitenskapshistorie med medisinsk historie som spesialfelt. "Det mørke kontinent"(1994), handler om "kvinner, sykkelighet og kulturen rundt århundreskiftet", en intens beskrivelse datidens forhold mellom kvinner og leger, hvor kvinnene inntar både en pasientrolle og en sykerolle.
9. **Young, D.A.B.** (1995) 'Florence Nightingale's fever,' *British Medical Journal*, 311, p.1697-9.
10. **Field, E.J.** (1990) 'Darwin's illness,' *Lancet*, 336, p.826.
11. **Manningham, Sir Richard E** (1690 – 1759) "The symptoms, nature, causes and cure of the febricula or little fever; commonly called the nervous or hysteric fever; the fever on the spirits; vapours, hypo or spleen". (1750)
12. **Zhang Zhong Jing, 220;** "Shang Han Lun" (Shang Han Za Bin Lun), (New World Press 2008), ISBN. 9787801878496) som omhandler "kuldeinduserte epidemiske sykdommer". Symptomene som beskrives er delt inn i 6 grupper med terapianbefalinger (urtemedisin), og ligner på dem vi observerer ved ME/CFS: (Zhang Zhong Jing regnes som en Hippokrates for tradisjonell kinesisk medisin. Shang Han Lun er et av de fire kinesiske klassiske medisinske verkene og verdens eldste komplette medisinske tekstbok. Boken har 397 seksjoner med 112 urteresepter).engelsk: New World Press 2008, ISBN. 9787801878496)
13. **Austin Flint**, (1812 – 1886) (Austin Flints *murmur*)

14. **Deusen E van** "Observation on a Form of Nervous Prostration (Neurasthenia) Culminating in Insanity.) Am J Insanity 1869; 445–61.
15. **von Economo C.** 1917. "Encephalitis lethargica". Its sequelae and treatment. Translated by K. O. Newman. London: Oxford University Press; 1931. (Østerriksk psykiater, opprinnelig gresk, 1876 -1931)
16. **Hall AJ**, *Epidemic Encephalitis* Bristol, 1924) Under de epidemiske utbruddene av syndromet i begynnelsen av det forrige århundret, fikk syndromet denne betegnelsen. I 1924 ble det rapportert over 5000 tilfeller av *Epidemic Encephalitis* I 1924 ble det rapportert over 5000 tilfeller bare i England og Wales
17. **Fog T**, Neuritis vegetativa epidemica, (Ugeskrift for Læger, 115: 1244, 1953.) PMID: 13090437 (*Dette er det første forsøket på et deskriptivt navn på CFS, se (8). Acheson ED*)
18. **Lancet 1956.** A new clinical entity? *Benign myalgisk Encephalitis*
19. **Acheson, ED**, (A Review of The Clinical Syndrome Variously Called Benign Myalgic Encephalomyelitis, Iceland Disease and Epidemic Neuromyasthenia (American Journal of Medicine, 1959, definert på basis av 14 dokumenterte utbrudd i forskjellige land, samt flere hundre sporadiske tilfeller) Los Angeles, Island, Adelaide (Australia), New York State, Middlesex (USA), København, Coventry (UK), Bethesda (USA), Seward (Alaska), Berlin, Durban (Sør-Afrika), Royal Free Hospital, (London, 2 utbrudd), Punta Gordia (Florida). (Acheson ED:)) PMID 13637100.
20. **Tow M, Morag A, Ravid Z, et al.**, Prolonged atypical illness associated with serological evidence of *persistent Epstein-Barr virus infection* (Kronisk Epstein-Barr virus syndrom/ kronisk mononukleose). Lancet 1982; 1:61-4
21. **Holmes G, Kaplan J, Gantz N, et al.**: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Intern Med 1988, PMID 2829679
22. **Daae A.**: Epidemi i Drangedal Af Akut Muskelreumatisme Udbredt Udsmitte, "Norsk mag.f.lægevitensk., 3: 409, 1872
23. **Homann C.** Om En i Kragerø Lægedistrikt Herskende Smittsom Febersygd, ibid 3: 542, 1872)
24. **Merlin TL.** Chronic mononucleosis: pitfalls in the laboratory diagnosis. Hum Pathol. 1986; 17:2-8.) og 1987
25. **Buchwald D., Sullivan J. L., Komaroff A. L.**, Frequency of 'chronic active Epstein-Barr infection' in a general medical practice. ... 1994 Dec 15;121(12):953–959. [PubMed].
26. **Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al.** The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med.* 1994;121:953-959, PMID 7978722
27. **Kreyberg S**, Kronisk/postviralt utmattelsessyndrom; Tidsskr Nor Lægeforen nr.18, 2004; 124: 2382-3).

28. **Kreyberg S**, Pasienter ut av ingenmannsland; Norsk Epidemiologi 2004; 14 (1): 79-83
79
29. **Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al.** A report: chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991;84:118-121.
30. **Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D.** Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust.* 1990;153:522-528.
31. **Stein E** 2005, "Assessment and Treatment of Patients with ME/CFS: Clinical Guidelines for Psychiatrists"
32. **Carruthers, B.M., Jain, A.K., DeMeirleir, K.L., Peterson, D.L., Klimas, N.G., Lerner, A.M., Bested, A.C., Flor-Henry, P., Joshi, P., Powles, A.C.P., Sherkey, J.A., & van de Sande, M.I.** (2003). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatments protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11, 7-115, 2003
33. **Morris S. Dickman**, MD *Arch Neurol.* 2001;58:1696-1698.)
34. **Meddelese fra Aetat:** Nuong Dinh, arbeids og velferdsdirektoratet, statistikk og utregning
35. **Reynolds KJ** et al., 2004, "The economic impact of chronic fatigue syndrome" *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 2:4doi:10.1186/1478-7547-2-4
36. **Straus, SE;** History of Chronic Fatigue Syndrome, "Medical Virology Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.)
37. **Action for ME** 2006, England: "More Than You Know"; spørreundersøkelse blant 2.200 medlemmer.
38. **De Meirleir K, De Becker P, Campine I.** Blood transfusion and chronic Fatigue syndrome. Presented at the CFS Conference, Sydney, Australia, 1999.
39. **Allen Hutchinson** CMO-report of the CFS/ME Working Group, Jan. 2002
40. **H. Stefan Bracha**, M.D., *Psychosomatics* 45:448-449, October 2004
41. **Sarah Myhill¹, Norman E. Booth², John McLaren-Howard**, Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction: *Int J Clin Exp Med* (2009) 2, 1-16
42. **Marian Dix Lemle**, *Journal Med Hypotheses*. 2008 Sep 15 (Epub ahead of print)
43. **Samuel B. H.** et al, 2008: Etiology of CFS: Testing Popular Hypotheses using a National Birth Cohort Study; *Psychosomatic Medicine* 70:488-495 (2008). Published online before print March 31, 2008)
44. **Ulrik Fredrik Malt:** *Psykosomatisk hypotese.* ved psykosomatisk avdeling, rikshospitalet
45. **Nina Langeland** i " NRK-Puls" 4.12.2006

46. **Harald Nyland** Professor i nevrologi ved Haukeland sykehus,
47. **Kinnier-Wilson S.** Medical Society of London: Discussion of neurasthenia, *Lancet* 1913; 2:1542-4
48. **Charlotte Perkins Gilman** (1860 – 1935), feministisk forfatter, skrev om sine erfaringer med “Rest cure” i ”The Yellow Wallpaper” *New England Magazine* 1892, Boken beskriver en kvinne som blir drevet til vanvidd av denne behandlingen.
49. **Cayleff S.** Prisoners of their own feebleness: women, nerves and western medicine - a historical overview. *Soc Sci Med* 1988; 26:1199-2008.)
50. **Wood A.** The fashionable diseases: Women’s complaints and their treatment in nineteenth century America. *J. Interdisciplinary Hist* 1973;4:25-52).
51. (**Drummond D.** The mental origin of neurasthenia, and its bearing on treatment. (*Br Med J* 1907; 2:1813-6.) (**Waterman G.** The treatment of fatigue states. *J Abnorm Pshychol* 1909; 4:128-39
52. **Menninger K.** The abuse of rest in psychiatry. *JAMA.* 1941;25:1087–1088.)
53. **Asher RAJ.** The dangers of going to bed. *BMJ.* 1947;ii:967–968
54. **Stubhaug B, Lie SA, Ursin H, Eriksen HR.** Kognitive adferdsterapi versus mirtazapin. *Br J Psyhiatri* 2008 Mar.:217-23.
55. **Knoop H, Bleijenberg G, Gielissen MF, et al.:** Is a full recovery possible after cognitive behavioural therapy for chronic fatigue syndrome? *Psychother Psychosom* 2007; 76(3):171-6.)
56. **Nijs J, Adriaens J, Schuermans D, Buyl R, Vincken W;** Breathing retraining in patients with chronic fatigue syndrome: A pilot study.) Department of Human Physiology, Faculty of Physical Education and Physiotherapy, Vrije Universiteit, Brussel, Belgium. *Physiother Theory Pract* 2008 Mar-Apr, 24(2):83-94
57. **Barbara Baumgarten,** leder for ME/CFS-senteret ”Mestringskurset” (sitert fra ”Dagens Medisin” 26.03.09)
58. **Wang T, Zhang Q, Xue X, et al.** A systematic review of acupuncture and moxibustion treatment for chronic fatigue syndrome in china. *Am J Chin Med* 2008; 36(1):1-24.
59. **Kishi A, Struzik ZR, Natelson BH, et al.** Dynamics of sleep stage transitions in healthy humans and patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008 Apr 16.
60. **Reeves WC, Heim C, Maloney EM, et al. Reeves WC, Heim C, Maloney EM, et al:** Sleep characteristics of persons with chronic fatigue syndrome and non-fatigued controls: results from a population-based study. *BMC Neurol* 2006 Nov 16; 6(1):41
61. **Kennedy RLJ.** The prognosis of Sequelae of Epidemic Encephalitis in Children: *Am J Dis Child.* 1924; 28(2): 158-172.

62. **Nijrolder I, van der Windt DA, van der Horst HE.** Prognosis of fatigue and functioning in primary care: a 1-year follow-up study. *Ann Fam Med* 2008 Nov-Dec; 6(6):519-27
63. **ter Wolbeek M, van Doornen LJ, Kavelaars A,** et al. Predictors of persistent and new-onset fatigue in adolescent girls. [Journal Article] *Pediatrics* 2008 Mar; 121(3):e449-57.)
64. **A Wilson, I Hickie, A Lloyd, D Hadzi-Pavlovic, C Boughton, J Dwyer, D; Wakefield:** Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome; Departments of Psychiatry, Immunology and Infectious Diseases, Prince Henry Hospital, Little Bay, NSW 2036 Australia. *Br Med J* 1994;308: 756–759.
65. **Ellen Piro,** (sitert fra ”Dagens Medisin” 26.03.09) (www.meforeningen.no, (Referanse: M.E. in the UK. Severely neglected. Membership survey. *Action for M.E.*. March 2001) <http://www.afme.org.uk/res/img/resources/Severely%20Neglected.pdf>
66. **Prof. William Osler,** 1849 – 1919 (Aequanimitas = ”rolig og tålmodig overbærenhet”, grunnlaget for å bli en god lege.) Prof. W. Osler var et fyrtårn for legestudentene og for profesjonen
67. **Price JR, Michelle E, Tidy E, Hunot V.** Chronic behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane database of systematics reviews* 2008. Issue 2. Art no :CD 0010207 DOI:101002/14651858. CD 001 027 .PUB.

CDC (Holmes) kriteriene fra 1988

Hovedkriterier

- 1 Nytt anfall av vedvarende eller tilbakevendende, svekkende utmattelse, eller lett tretthet (ME/CFS)* hos en person som ikke har noen medisinsk historie med lignende symptomer. Tilstanden bedres ikke med sengehvile. Tilfellet må være alvorlig nok til å redusere eller svekke daglig aktivitetsnivå til under 50 % av det som var det normale før sykdomsanfall. Sykdommen må vare i minst 6 måneder.

*(N.B.: Fatigue må her forstås som: "to feel fatigued = tired out = utmattelse!")

- 2 Andre kliniske tilstander som kan frembringe liknende symptomer må utelukkes ved gjennomgripende evaluering, basert på medisinsk historie, fysikalsk undersøkelse og egnede laboratoriefunn. (Her blir det sitert alle mulige patologiske tilstander som ekskluderer en ev. CFS-diagnose)

Spesifikke laboratorietester eller kliniske målinger er ikke påkrevet for å tilfredsstille definisjonen for CFS, men den anbefalte evalueringen inkluderer serielle vektmålinger (vektforandringer på mer enn 10 % uten spesiell diett tyder på andre diagnoser). Serielle temperaturmålinger morgen og kveld, komplett blod- og differensialtelling, serum elektrolytter, glukose, kreatinin, blod urea nitrogen, kalsium, fosfor, total bilirubin, alkalinfosfat, serum aspartat-aminotransferase (ASAT), serum alanin-aminotransferase (ALAT), kreatinkinase (CK) eller aldolase (ALD), urinalysis?, posteroanterior og lateral brystrøntgen, detaljert personlig og familiær psykiatrisk historie, erytrocyt-sedimenteringshastighet, antinukleære antistoffer (ANA/ANF), Thyreoidea-stimulerende hormonnivå (TSH), måling av HIV-antistoffer og hudtest med middels styrke rensset proteinderivat (PPD, tuberkulintesting)

I tilfelle av at noen av testresultatene fra disse testene er unormale, bør legen undersøke andre årsaker som kan frembringe et slikt resultat. Hvis man ikke finner slike årsaker ved en rimelig evaluering, så er kriteriene for denne testen positivt tilfredsstilte.

Underordnede kriterier

Symptomkriterier

For å oppfylle et symptomkriterium, må et symptom ha begynt ved, eller etter anfallet av forsterket tretthet (fatigability) og må ha vedvart eller gjentatt seg over en periode på minst 6 måneder (individuelle symptomer kan ha inntruffet samtidig eller ikke). Symptomene inkluderer:

- A. Mild feber – oral temperatur mellom 37,5 og 38,6 oC hvis den er målt av pasienten – eller feberfrysning (Obs: orale temperaturer høyere enn 38,6 oC er mindre kompatible med CFS og bør foranledige undersøkelser for andre årsaker til sykdommen) (N.B. Dette er kliniske symptomer på mononukleose, som til å begynne med var Holmes-gruppens arbidstese)
- B. Sår hals (N.B. Dette er kliniske symptomer på mononukleose, som til å begynne med var Holmes-gruppens arbidstese)
- C. Smertefulle lymfeknuter i anterior eller posterior cervikal eller aksillær fordeling. (N.B. Dette er kliniske symptomer på mononukleose, som til å begynne med var Holmes-gruppens arbidstese)
- D. Uforklarlig generell muskelsvakhet.
- E. Muskelubehag eller -myalgi

- F. Forlenget (24 timer eller mer) generell utmattelse etter trening på nivåer som pasienten lett hadde tolerert før sykdommen begynte.
- G. Generelle hodepiner (av en type, intensitet eller mønster som er forskjellig fra hodepiner pasienten må ha hatt før sykdomsutbrudd)
- H. Vandrende* arthralgi, uten opphovning eller rødhet. *(Smertene flytter seg fra ledd til ledd)
- I. Nevropsykologiske plager (en eller flere av de følgende: fotofobi, transient visuelt scotom, glemsomhet, urimelig irritabilitet, forvirring, vanskelig for å tenke, manglende konsentrasjonsevne, depresjon)
- J. Søvnforstyrrelser (hypersomnia eller insomnia)
- K. Beskrivelse av hovedsymptomkomplekset som til å begynne med utviklet seg i løpet av få timer eller få dager (dette er ikke et ekte symptom, men kan betraktes som ekvivalent til de ovenfor nevnte symptomene i å møte kravene om definisjon av tilfellet.)

Fysiske kriterier

- 1 Lett feber – oral temperatur mellom 37,6 °C og 38,6 °C, eller rektal temperatur mellom 37,8 °C og 38,8 °C. (Se anmerkning under symptomkriterium nr. 1) (N.B. Dette er kliniske symptomer på mononukleose, som til å begynne med var Holmes-gruppens arbidstese)
- 2 Faryngitt uten eksudasjon
- 3 Palperbare eller smertefulle lymfekjertler i anterior eller posterior cervikal eller i aksillær fordeling (Obs.: lymfekjertler større enn 2 cm i diameter peker på andre årsaker og krever videre evaluering.) (N.B. Dette er kliniske symptomer på mononukleose, som til å begynne med var Holmes-gruppens arbidstese)

CDC (Fukuda 1994) Definisjon av Chronic Fatigue Syndrome

I 1994 opprettet CDC et nytt utvalg under ledelse av K Fukuda for å revidere definisjonen av CFS, senere nevnt som Fukuda-definisjonen. Denne har *fatigue* som hovedsymptom og er ellers også utelukkende basert på subjektive symptomer. CFS-diagnosen forutsetter nå en utelukkelse av alle kjente fysiske og psykiske lidelser, men nevrasteni er nå ikke utelukket. Høyt BMI (<45) sykkelig overvekt) og rusavhengighet fører også til utelukkelse. *Fatigue* skal imidlertid ikke sees på som motivasjonssvikt.

Retningslinjer for evaluering og studium av CFS.

Det må gjennomføres en legeundersøkelse med grundig anamnese og gjennomgang av medisinsk historie, evaluering av mental status samt laboratorieundersøkelser for å identifisere underliggende eller medvirkende tilstander som krever behandling. Diagnose eller klassifisering kan ikke foretas uten en slik evaluering. Klinisk evaluerte, uforklarlige tilfeller av kronisk utmattelse kan bli klassifisert som CFS hvis pasienten oppfylder begge følgende kriterier:

1. Kriterium

- a. Alle betingelser skal være oppfylte:
 - Klinisk evaluert, uforklarlig kronisk utmattelse, enten vedvarende eller med stadige tilbakefall.
 - Nyoppstått eller med en klart definert begynnelse (i.e. ikke livslang).
 - Ikke relatert til en pågående belastning.
 - Ikke merkbar lindring ved hvile.

- Medfører et substansielt funksjonstap i forhold til førnivåer av: yrkesutøvelse, utdanning, sosiale eller personlige aktiviteter.

2. Kriterium

b. Den samtidige forekomst av fire eller flere av de følgende symptomer:

- Påtakelig svekkelse av korttidshukommelsen eller konsentrasjon.
- Sår hals. (N.B.: Kriterium overtatt fra Holmes definisjonen, s.d.)
- Ømme lymfeknuter. (N.B.: Kriterium overtatt fra Holmes definisjonen, s.d.)
- Myalgi
- Leddsmerter uten hovenhet eller rødhet.
- Hodepine av ny type, nytt mønster eller smertegrad.?
- Ikke-oppfriskende søvn.
- Forverret sykdomsfølelse etter anstrengelse og som varer i mer enn 24 timer.

Disse symptomene må ha vedvart eller gjentatt seg i minst 6 eller flere påfølgende måneder og må ikke ha forekommet før sykdomsbegynnelse.

Tilstander som utelukker en CFS-diagnose

1. Enhver aktiv medisinsk tilstand som kan forklare en tilsvarende form for utmattelse skal være utelukket:
 - Ubehandlet lavt stoffskifte
 - Søvnapné
 - Narkolepsi
 - Iatrogene tilstander, for eksempel bivirkninger av medikamenter
2. Enkelte diagnostiserbare sykdommer kan gi tilbakefall eller er ikke blitt helt uthelet under behandlingen. Hvis en slik tilstand skulle vedvare, og dette kan forklare tilstedeværelsen av kronisk utmattelse, så skal slike pasienter ikke få diagnosen CFS. Eksempler på sykdommer som kan fremvise slike symptomer er:
 - Kronisk hepatitt B
 - Kronisk hepatitt C
 - Enkelte maligne cancertyper
3. Enhver tidligere eller nåværende diagnose på alvorlige depresjoner med psykotiske eller melankolske kjennetegn:
 - Bipolar affektiv lidelse
 - Schizofreni, alle undertyper
 - Forvirring, alle grader
 - Demens, alle grader
 - Anorexia nervosa
 - Bulimia nervosa
 - Alkoholmisbruk eller annet misbruk som finner sted innen 2 år etter at sykdommen begynte.
 - Sykelig overvekt (BMI >45)

- Enhver uforklarlig unormalitet som oppdages under undersøkelse eller testing og som sterkt antyder en ekskluderende tilstand, må avklares før man forsøker videre klassifisering.

Tilstander som ikke ekskluderer en CFS-diagnose

4. Enhver tilstand, som primært er definert ved symptomer som ikke kan bekreftes ved diagnostiserende laborietester:
 - Fibromyalgi
 - Angstnevrososer
 - Somatoforme forstyrrelser
 - Ikkepsykotisk eller melankolsk depresjon.
 - Nevrasteni
 - Multiple kjemisk oversensitivitet
5. Enhver tilstand som blir spesifikt behandlet for å lindre alle symptomer relaterte til denne tilstanden og hvor det er dokumentert at denne behandlingen er adekvat. Slike tilstander inkluderer:
6. Hypothyreose (lavt stoffskifte), hvor virkningen av behandlingen er dokumentert med normale thyroid-stimulerende hormonverdier.
7. Astma, hvor virkningen av behandlingen er sikret med testing av pulmonal funksjon og annen testing.
8. Enhver tilstand, som er blitt behandlet med helbredende terapi før utviklingen av kronisk utmattelse.
9. Lyme borreliose.
10. Syfilis
11. Ethvert isolert og uforklarlig funn ved legeundersøkelse, laborietester eller røntgen/MR/CT-undersøkelser som ikke er entydige nok til å fastslå tilstedeværelsen av ekskluderende tilstander. F.eks.:
12. Forhøyede ANF-konsentrasjoner, som uten supplerende laborietester eller kliniske belegg ikke kan støtte en særskilt diagnose om bindevevssydommer.

En bemerkning til bruken av laborietester ved diagnostisering av CFS:

Det bør utføres minimalt med laborietester. Det har ingen kjent verdi å utføre rutinemessige tester for alle pasienter. Allikevel kan videre testing være indikerte på individuell basis for å fastslå eller ekskludere andre diagnoser, for eksempel MS. I disse tilfellene må ytterligere tester utføres i henhold til aksepterte kliniske standarder.

Å bruke tester til å diagnostisere CFS (i motsetning til å ekskludere andre mulige diagnoser) bør bare utføres innenfor rammen av protokollbasert forskning. Det faktum at slike tester er utredende og ikke er til hjelp for diagnostisering eller mestring, må forklares for pasienten.

I klinisk praksis er det ingen tester som kan anbefales for det spesifikke formål å diagnostisere kronisk utmattelsessyndrom.

Tester bør rettes mot bekreftelse eller ekskludering av andre mulige kliniske tilstander. Eksempler på spesifikke tester som verken bekrefter eller avkrefter diagnosen CFS, inkluderer serologiske tester for:

- **Epstein-Barr virus**
- **Enterovirus**
- **Retrovirus**
- **Human herpesvirus 6**
- **Candida albicans**

Dessuten også tester for immunologisk funksjon, inkl. cytodiagnostikk. Også røntgendiagnostikk, radionuklid, MT, og PET.

De kanadiske konsensuskriteriene om ME/CFS 2003

Etter at pasientnettverket for ME/CFS hadde sendt ut et spørreskjema til leger over hele Canada med spørsmål om hva som kunne hjelpe dem best mht. til deres ME-pasienter, ble det oppnevnt en bred sammensatt ekspertgruppe for å utarbeide retningslinjer og kriterier mht. klinisk utredning så vel som diagnose- og behandlingsprotokoller.

For å få diagnosen ME/CFS må en pasient oppfylle de nedenstående 6 kriteriene:

1. **Utmattelse**

- Pasienten må ha et allvorlig tilfelle av et nyoppstått, vedvarende og uforklarlig anfall, eller gjentatte tilbakefall av fysisk og mental utmattelse med vesentlig reduksjon av aktivitetsnivået.

2. **Illebefindene og/eller utmattelse etter anstrengelse**

- Det oppstår et uforklarlig tap av fysisk og mental utholdenhet, hurtig muskulær og kognitiv trøttbarhet, forverring av alvorlig sykdomsfølelse etter anstrengelse og/eller utmattelse og muskelsmerter. Det er også en tendens til at andre assosierte symptomer forverrer seg. Det er en patologisk langsom rekuperasjonsperiode, vanligvis 24 timer eller mer. Symptomene kan forverre seg ved enhver form for anstrengelse eller stress.

3. **Søvnforstyrrelser/mangelfull søvn**

- Man observerer ikke-restituerende søvn, kvantitet eller rytmeforstyrrelser slik som reverserte eller kaotiske søvn-døgnrytmer.

4. **Artralgi og/eller myalgier (ledd og muskelsmerter)**

- Artralgi uten kliniske kjennetegn som rødhet eller opphovninger, men som flytter på seg (vandrer)
- Uttalte myalgier (muskelsmerter) som flytter på seg.
- Sterk hodepine av ny type og med nytt mønster.

5. **Nevrologiske/kognitive manifestasjoner (to eller flere av de følgende kriteriene må forefinnes):**

- Forvirring
- Forringelse av konsentrasjonsevne og stadfesting av korttidshukommelse
- Desorientering
- Vanskelig å bearbeide ny informasjon, å kategorisere og finne ord
- Perseptuelle og sensoriske forstyrrelser – e.g. spatiell (romlig) instabilitet og desorientering samt manglende evne til å fokusere
- Ataksi, muskelsvakheter og fasikkulasjoner er alminnelige

- Kognitive og sensoriske overbelastningsfenomener kan forekomme, e.g. fotofobi (lysskyhet) og hypersensitivitet (overømfintlighet) mot støy – og/eller emosjonell overbelastning som kan føre til periodevist sammenbrudd og/eller angst.
6. **Autonome, neuroendokrine og immunologiske manifestasjoner (minimum ett symptom hver fra to av de tre følgende kategoriene):**
- **Autonome manifestasjoner:**
 1. Ortostatisk intoleranse e.g. neurologisk forårsaket hypotensjon (NMH)
 2. Posturalt ortostatisk tachycardi-syndrom (POTS)
 3. Forsinket postural hypotensjon
 4. Svimmelhet eller omtåkethet
 5. Ekstrem blekhet
 6. Kvalme og colon irritabile
 7. Forhøyet urineringsfrekvens og/eller urininkotinens
 8. Palpitasjoner med eller uten arytmi
 9. Anstrengelses-dyspné
 - **Neuroendokrine manifestasjoner:**
 1. Tap av termostatisk stabilitet med subnormal kroppstemperatur og markerte døgnfluktuasjoner
 2. Svettetokter
 3. Periodisk tilbakevendende feberfølelse og kalde ekstremiteter
 4. Markerte vektforandringer, enten anorexia nervosa eller bulimia (nervosa)
 5. Tap av tilpassingsevne og forverring av symptomene ved stressbelastning.
 - **Immunologiske manifestasjoner**
 1. Ømme lymfeknuter
 2. Periodisk tilbakevendende sår hals
 3. Periodisk tilbakevendende følelse av feber og kalde ekstremiteter
 4. Generell sykdomsfølelse
 5. Ny intoleranse til mat, medisiner og/eller kjemikalier
7. **Sykdommen har vedvart i minst 6 måneder, vanligvis med en distinkt begynnelse (men den kan også utvikle seg gradvis).**

Vedlegg 2: ME/CFS-kriterier, tabellform

Forklaringer

<p>1. Nevrologiske/kognitive manifestasjoner (to eller flere av de følgende kriteriene må forefinnes): rød fargekode</p> <p>2. Autonome manifestasjoner: oransje fargekode</p> <p>3. Nevroendokrine manifestasjoner: blå fargekode</p> <p>4. Immunologiske manifestasjoner: plomme fargekode</p> <p>5. Enhver aktiv medisinsk tilstand som kan forklare en tilsvarende form for utmattelse skal være utelukket: fargekode grønn</p>	<p>6. Enhver tilstand, som primært er definert ved symptomer som ikke kan bekreftes ved diagnostiserende laboratorietester, utelukker ikke en ME/CFS-diagnose: fargekode rosa</p> <p>7. Fukuda 1. kriterium (1.k): Alle kriterier skal være oppfylte. 2. kriterium: 4, eller flere av kriteriene skal forekomme samtidig. ”ja (eks)” betyr at symptomet ekskluderer en ME/CFS-diagnose.</p>
--	--

ME/CFS-kriterier:	Holmes (CDC)	Australian	Oxford	Fukuda (CDC)	Canadian consensus
Utmattelse: nyoppstått, vedvarende og uforklarlig anfall, eller gjentatte tilbakefall av fysisk og mental utmattelse --	ja	ja (1)	ja	ja (1.k)	ja (1.k)
Illebefinnende og/eller utmattelse etter anstrengelser, med uforklarlig tap av fysisk og mental utholdenhet og med patologisk langsom rekuperasjonsperiode	ja	ja (1)	ja	ja (2.k)	ja (2.k)
Søvnforstyrrelser/mangelfull, ikke-restituerende søvn, med kvantitets- og/eller rytmeforstyrrelser	ja		ja	ja (2.k)	ja (3.k)
Artralgi (vandrende) uten kliniske kjennetegn, som rødhet eller opphovninger	ja			ja (2.k)	ja (4.k)
Myalgier (uttalte, vandrende)	ja		ja	ja (2.k)	ja (4.k)
Sterk hodepine av ny type og med nytt mønster	ja			ja (2.k)	ja (4.k)
Mild feber, rektal 37,8 - 38,8 °C, oral 37,6 – 38,6 °C	ja				
Nevrologiske/kognitive manifestasjoner (to eller flere av de følgende kriteriene må forefinnes): Forvirring	ja			ja (eks)	ja (5.k)
Foringelse av konsentrasjonsevne og korttidshukommelse	ja	ja (2)		ja (2.k)	ja (5.k)
Desorientering	ja				ja (5.k)
Glemsomhet	ja				
Vanskelig å bearbeide ny informasjon, å kategorisere og finne ord	ja				ja (5.k)
Perseptuelle og sensoriske forstyrrelser – e.g. spatiell (romlig) instabilitet og desorientering samt manglende evne til å fokusere	ja				ja (5.k)

ME/CFS-kriterier:	Holmes CDC	Australian	Oxford	Fukuda (CDC)	Canadian consensus
Ataksi, muskelsvakhet og fasikkulasjoner	ja				ja (5.k)
Kognitive og sensoriske overbelastningsfenomener e.g. fotofobi (lysskyhet) og hypersensitivitet (overømfintlighet) mot støy – og/eller emosjonell overbelastning som kan føre til periodevist sammenbrudd og/eller angst					ja (5.k)
Urimelig irritabilitet	ja				
(minimum ett symptom hver fra to av de tre følgende kategoriene) Ortostatisk intoleranse e.g. nevrologisk forårsaket hypotensjon (NMH).					ja (6.)
Posturalt ortostatisk tachycardi-syndrom (POTS)					ja (6.k)
Forsinket postural hypotensjon					ja (6k)
Svimmelhet eller omtåkethet					ja (6.k)
Ekstrem blekhet					ja (6.k)
Kvalme og colon irritabile					ja (6.k)
Forhøyet urineringsfrekvens og/eller urininkotinens					ja (6.k)
Palpasjoner med eller uten arytmi					ja (6.k)
Anstrengelses-dyspné					ja (6.k)
Tap av termostatisk stabilitet med subnormal kroppstemperatur og markerte døgn-fluktuasjoner					ja (6.k)
Svettetokter					ja (6.k)
Periodisk tilbakevendende feberfølelse og kalde ekstremiteter					ja (6.k)
Markerte vektforandringer, enten anorexia nervosa eller bulimia (nervosa)					ja (6.k)
Tap av tilpassingsevne og forverring av symptomene ved stressbelastning				ja (2.k)	ja (6.k)
Ømme lymfeknuter	ja			ja (2.k)	ja (6.k)
Periodisk tilbakevendende sår hals	ja			ja (2.k)	ja (6.k)
Periodisk tilbakevendende følelse av feber og kalde ekstremiteter					ja (6.k)
Faryngitt uten eksudasjon	ja				

Generell sykdomsfølelse					ja (6.k)
ME/CFS-kriterier:	Holmes CDC	Australian	Oxford	Fukuda a CDC	Canadian consensus
Ny intoleranse til mat, medisiner og/eller kjemikalier				ja (eks)	ja (6.k)
Ubehandlet lavt stoffskifte				ja (eks)	
Søvnapné, Narkolepsi				ja (eks)	
Iatrogene tilstander				ja (eks)	
Kronisk hepatitt B/C (tilbakefall eller ikke uthælet)				ja (eks)	
Enkelte maligne cansertyper				ja (eks)	
Bipolar affektiv lidelse (Enhver tidligere eller nåværende diagnose på alvorlige depresjoner med psykotiske eller melankolske kjennetegn)			ja (eks)	ja (eks)	
Schizofreni, alle undertyper			ja (eks)	ja (eks)	
Forvirring, alle grader				ja (eks)	
Demens, alle grader				ja (eks)	
Anorexia nervosa			ja (eks)	ja (eks)	
Bulimia nervosa			ja (eks)	ja (eks)	
Alkoholmisbruk eller annet misbruk som finner sted innen 2 år etter at sykdommen begynte			ja (eks)	ja (eks)	
Sykelig overvekt (BMI >45)			ja (eks)	ja (eks)	
Enhver uforklarlig unormalitet som oppdages under undersøkelse eller testing og som sterkt antyder en ekskluderende tilstand, må avklares før man forsøker videre klassifisering.				ja (ev. eks)	
Fibromyalgi				ja (ikke eks)	
Angstnevroser				ja (ikke eks)	
Somatoforme forstyrrelser				ja (ikke eks)	
Ikkepsykotisk eller melankolsk depresjon	ja			ja (ikke eks)	
Nevrasteni				ja (ikke eks)	

Multiple kjemisk oversensitivitet				ja (ikke eks)	
Hypothyreose (lavt stoffskifte), hvor virkningen av behandlingen er dokumentert med normale thyroid-stimulerende hormonverdier. (Enhver tilstand som blir spesifikt behandlet for å lindre alle symptomer relaterte til denne tilstanden og hvor det er dokumentert at denne behandlingen er adekvat)				ja (ikke eks)	
ME/CFS-kriterier:	Holms CDC	Australian	Oxford	Fukuda CDC	Canadian consensus
Astma, hvor virkningen av behandlingen er sikret med testing av pulmonal funksjon og annen testing.				ja ikke eks)	
Enhver tilstand, som er blitt behandlet med helbredende terapi før utviklingen av kronisk utmattelse.				ja (ikke eks)	
Lyme borreliose				ja (ikke eks)	
Syfilis				ja (ikke eks)	
Forhøyede ANF-konsentrasjoner, som uten supplerende laboratorietester eller kliniske belegg ikke kan støtte en særskilt diagnose om bindevevssydommer. (Ethvert isolert og uforklarlig funn ved legeundersøkelse, laboratorietester eller røntgen/MR/CT-undersøkelser som ikke er entydige nok til å fastslå tilstedeværelsen av ekskluderende tilstander.)				ja (ikke eks)	
Ingen alternativ diagnose funnet ved medisinsk historie, fysiske undersøkelser eller etterforskning i løpet av 6 måneder	ja	ja (3)			