

Kronisk tretthetssyndrom
- Kliniske fellestrekk og ulikheter med fibromyalgi
og depresjon

Renate Sigvatsen Grün



Studentoppgave, medisinsk fakultet

Veileder: Prof. Per Brodal

Høsten 2013



UiO : Universitetet i Oslo

ABSTRACT

BACKGROUND: Fatigue can be the presenting complaint of a variety somatic, psychiatric and psychosomatic diseases. According to current literature, fatigue is one of the most common presenting complain in general practice. Cognitive impairment, pain and sleep dysfunction are not specific symptoms and pose a challenge due to the extensive differential diagnosis. CFS/ME, fibromyalgia and depression are all common diseases in the general population, with overlapping symptom complexes and no objective test to confirm the diagnosis. Some claim that they are variants of the same illness, with a common pathogenesis. Primary care physicians struggle with the diagnostic labeling, due to unclear symptoms in the absence of distinct diagnostic. Many general practitioners are reluctant to give a patient the CFS/ME-diagnosis because no clear management algorithm is available. Some claim that diagnosing promotes pessimistic illness perception, with non-recovery, becoming a self-fulfilling prophecy. Advantage of finding diagnosis is therefore a controversial topic.

METHODS: I have used publications from Helsedirektoratet and reports from Nasjonalt Kunnskapsenter for helsetjenesten, and websites from Helsedirektoratet medisinske kodeverk ICD-10, Folkehelseinstituttet, World Health Organization, BestPractise and UpToDate. My search have been on research on the classification, diagnosis and symptom description of CFS/ME, fibromyalgia and depression.

RESULTS: Although many symptoms are overlapping and not characteristic for a single disease, there are still some symptoms that can be differentiated, such as the post-exertional malaise and the extreme fatigue of CFS/ME patients, pain of fibromyalgia and self-blame, low self-esteem and the sense of guilt among of depression.

CONCLUSION: Some patients show a distinct clinical presentation and can easily be distinguished from other conditions. Others are in a “grey zone”, where several diagnoses are possible. Whether we are dealing with three distinct conditions or not, as determined solely by symptoms, is difficult to say. Whether or not to give a diagnosis is up to the clinician and must be decided on a case by case basis.

Forord

Forsøket med å prøve å forstå symptomatologien til kronisk tretthetssyndrom, og sammenligne denne med fibromyalgi og depresjon, har vært både spennende, frustrerende og ikke minst utfordrende.

Jeg vil rette en stor takk til Prof. Per Brodal for god og konstruktiv veiledning. I en av våre første veiledningstimer ble jeg bedt om å sammenligne en hest med en hund. Jeg trodde det var enkelt, men forstod fort at det var det ikke. Noen ganger kan ting i første øyeblikk virke greit å skille, men vise seg å bli vanskelig og nærmest umulig når man virkelig går i dybden og prøver å sette ord på det.

Hadde det ikke vært for Brodals gode veiledningserfaringer og konstruktiv rettleiding, ville nok faren for å drukne i litteraturen, uten å nå overflaten igjen, vært stor. Takk for all god hjelp i forsøket på å svare på denne utfordrende problemstillingen!

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Introduksjon	7
Metode	9
Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) – en omstridt diagnose.....	10
• Historikk og terminologi.....	10
➤ Definisjon.....	10
➤ En popularitetsdiagnose.....	10
➤ Et historisk perspektiv.....	10
➤ Dagens diagnosesetting.....	11
• Symptomer	12
➤ Uttalt tretthet.....	12
➤ Tilleggsplager.....	13
• Diagnosekriterier	13
➤ Historikk.....	13
➤ 12 diagnostiske varianter.....	14
➤ Diagnosekriterier i Norge.....	15
➤ Helsedirektoratets anbefaling.....	16
Fibromyalgi.....	18
• Definisjon og diagnosekriterier.....	18
➤ En kontroversiell tilstand.....	18
➤ Historikk.....	18
➤ Utredning.....	19
• Klassifisering av fibromyalgi.....	19
➤ Primær fibromyalgi.....	19
➤ Sekundær fibromyalgi.....	19
➤ Juvenil fibromyalgi.....	20
• Symptomer.....	20
➤ Smerte.....	20
➤ Tretthet.....	21

➤ Søvnvansker.....	21
➤ Kognitive forstyrrelser.....	21
➤ Humørforandringer.....	21
➤ Smerterelaterte symptomer.....	21
➤ Andre symptomer.....	22
Depresjon.....	23
• Definisjon.....	23
• Depresjon, en stor utfordring.....	23
• Depresjon, en komorbid tilstand.....	24
• Symptomer.....	25
➤ Depresjonskategorier.....	25
➤ Negativt tankemønster.....	25
• Terminologi.....	26
• Utredning.....	26
Diskusjon.....	28
➤ Er kronisk utmattelsessyndrom og fibromyalgi egentlig samme sykdom?.....	28
➤ Er CFS/ME og fibromyalgi uttrykk for psykiatrisk sykdom?.....	29
➤ Samme tilstand og bare ulike presentasjonsformer?.....	31
• Betydningen av en diagnose.....	32
➤ Er en diagnose hensiktsmessig?.....	33
Konklusjon.....	35
Referanser.....	37

Introduksjon

Tretthet og slitenhet er vanlige symptomer i den norske befolkningen. Det kan være et resultat av dagligdagse påkjenninger, både fysiske og mentale, og det kan opptre som et symptom ved en rekke ulike sykdommer. En undersøkelse i primærhelsetjenesten av 1000 pasienter i England, avdekket at så mange som 8,5 % var plaget med tretthet (1).

En artikkel hentet fra BMC Neurology angir at 10-25 % av kontaktårsakene i primærhelsetjenesten kan tilskrives tretthet og slitenhet, og angir dette som en av de vanligste årsakene til at folk oppsøker helsevesenet (2). Tretthet og utmattelse er ikke karakteristisk for en bestemt tilstand, men opptrer ved en rekke ulike sykdommer, så vel både somatiske og psykiske (1). Hos noen opptrer derimot en langvarig og uttalt utmattelse og energisvikt uten sikre tegn til en utløsende sykdom. Tidligere ble denne tilstanden forstått som en form for psykiatrisk sykdom, ofte tolket som en depresjon med somatiserende trekk. I dag omtales den i litteraturen som kronisk utmattelsessyndrom eller myalgisk encefalopati (CFS/ME). På grunn av fraværet av håndfaste diagnostiske tegn og sikre laboratorietester, kan det være vanskelig å skille CFS/ME fra andre tilstander hvor tretthet er fremtredende (2). Mange somatiske sykdommer, kroniske smertetilstander, depresjon og angst, kan som kjent manifestere seg med uttalt tretthet. På den annen side er det en overhyppighet av depresjon, angst og smerter blant pasienter diagnostisert med CFS/ME (3).

At så mange tilstander manifesterer seg med uttalt tretthet, gjør diagnostiseringen av CFS/ME vanskelig. Situasjonen blir enda vanskeligere fordi det ikke er enighet om diagnosekriterier for tilstanden. Hvilken diagnose pasienten til slutt ender opp med, – og dermed deres rett til trygdeytelser, – avhenger derfor i stor grad av hvem som undersøker. Med andre ord, ved bruk av ulik diagnosepraksis kan pasienter med samme tilstand ende opp med å motta forskjellig behandling og ytelser (4).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guidelines oppmuntrer allmennleger til å være aktive i behandlingen av CFS/ME, her fremheves spesielt betydningen av en tidlig diagnose. Gjennom identifisering av sykdommen og å kartlegge hvilken innvirkning tilstanden kan få for pasienten, kan dette bidra til å forbedre behandlingen (5).

Carruthers med medarbeidere støtter også synspunktet om en tidlig diagnose. De hevder at en tidlig diagnose har vesentlige terapeutiske fordeler. Det både reduserer usikkerhet, muliggjør et behandlingsprogram, samt kan hos enkelte pasienter redusere sjansen for en negativ sykdomsutvikling av CFS/ME (6).

Vi støter altså her på to viktige momenter. Det ene er, som mange hevder, viktigheten av å sette en tidlig diagnose. Det andre er utfordringen med å skille tilstander med så mange fellestrekk. I dag hersker det dessverre uklare diagnostiske retningslinjer, noe som resulterer i ulik diagnosepraksis. For å kunne stille en tidlig diagnose er forståelsen av de ulike kliniske tilstandene nødvendig.

Så hvordan skille denne diskutabile tilstanden, som i dag har fått navnet kronisk utmattelsessyndrom, fra andre lignende tilstander som fibromyalgi og depresjon, når flere trekk er så sammenfallende, og alle manifesterer seg med ulike grader av tretthet?

Jeg vil i denne oppgaven, med utgangspunkt i kronisk utmattelsessyndrom, prøve å klargjøre de forskjellige symptomtrekkene ved denne tilstanden, og sammenligne dem med det som er typisk for fibromyalgi og depresjon. Med dette vil jeg prøve å rydde opp i hva som er felles og hva som faktisk skiller dem. Valget falt på disse tre sykdommene, da de som kjent er vanskelig å skille klinisk, men representerer en stor andel av befolkningen.

Å gå inn på ulikheter og forskjeller i henhold til etiologi, behandling og prognose, ville gjort oppgaven for omfattende. Jeg har derfor begrenset meg til definisjoner, symptomer og diagnosekriterier.

Jeg vil drøfte enkelte av utfordringene vi møter i diagnostiseringsprosessen, når så mange symptomtrekk er felles, komorbide tilstander ofte foreligger, og klare diagnosekriterier mangler. Samtidig reiser spørsmålet om betydningen av en diagnose heftig debatt, og avslutningsvis vil jeg peke på noen av fordelene og ulempene en diagnose kan medføre.

Ved å få en større innsikt i sykdommenes egenart, håper jeg å skape en noe lettere klinisk hverdag. Kanskje kan dette bidra til at jeg senere sammen med pasienter lettere kan strukturere vegen videre, også i faser når situasjonen føles tung og håpløs uten sikre knagger eller et tydelig behandlingsopplegg.

Metode

Via www.helsebiblioteket.no søkte jeg i McMasterPlus pyramidesøk etter vitenskapelig oppdatert kunnskap om de ulike diagnosene, angående definisjon, symptomer og diagnoseklassifisering. Dette er en søkekilde som anbefales medisinstudenter ved søk etter systematiske oversikter, oppslagsverk og retningslinjer med nyoppdatert kunnskap. Her falt søket mitt på funn i både UpToDate og Best Practice 2013. Disse sidene oppdateres stadig, publiseres først etter nøye kontroll og samarbeid av flere medlemmer. Databasene er evidensbaserte og resultatene til å stole på.

Videre har jeg fokusert på publikasjonen utgitt fra Helsedirektoratet i 2007. Jeg fant også andre rapporter fra Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten via søk på www.kunnskapssenteret.no. Ytterligere informasjon på nettsiden til Helsedirektoratet, Helsedirektoratet medisinske kodeverk ICD-10, Folkehelseinstituttet og nettsiden til World Health Organization har jeg også benyttet meg av.

Jeg anvendte PubMed, Google og Google Scholar, hvor jeg gjorde søk etter forskning om klassifisering, diagnostisering og symptombeskrivelse av CFS/ME, fibromyalgi og depresjon. Søkene ble primært utført 22.01 og 23.01.2013.

Kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati

- en omstridt diagnose

Historikk og terminologi

Definisjon

Kronisk utmattelsessyndrom karakteriseres med langvarig fullstendig utmattelse med tilleggssymptomer som bl.a. smerter fra muskelskjelettsystemet, søvnproblemer og hukommelsesvansker. Videre kan den kraftige utmattelsen ikke relateres til andre medisinske tilstander eller sykdomsprosesser. Søvn, hvile og aktivitetsrestriksjoner gir ikke symptomforbedring (7).

En popularitetsdiagnose

CFS er blitt beskrevet som et speil av samfunnet. Et kulturelt fenomen og en metafor for vår tid (8). Sosiologer beskriver CFS som vår tids post-moderne sykdom. Andre har sammenlignet tilstanden med nevrasteni, en sykdom som var populær på 1800-tallet, men som nå mer eller mindre har forsvunnet som sykdomsbegrep.

Når insidensen for kronisk utmattelsessyndrom og fibromyalgi har økt dramatisk de siste årene, hevdes det at det kan tilskrives populariteten i diagnosesettingen fremfor en ekte insidensøkning (8).

Et historisk perspektiv

Ser vi på symptombildet i et historisk perspektiv, finner vi langt tilbake tilstander som har mange likhetstrekk med CFS/ME, uten at man med sikkerhet kan konstatere at det gjelder en og samme tilstand. Van Deusen beskrev nevrasteni allerede tilbake i 1869. På 1900-tallet herjet det flere epidemilignende tilfeller med opphopning av utmattelse, hvor mange har blitt beskrevet med kliniske bilder som ligner på det vi kaller kronisk utmattelsessyndrom i dag. Tidligere snakket man om kronisk tretthetssyndrom, men ettersom trettheten er uvanlig kraftig og annerledes enn ”vanlig” tretthet, ble begrepet erstattet med kronisk utmattelsessyndrom, som på mange måter er et mer dekkende begrep.

Dagens diagnosesetting

Fremdeles finner vi ulike diagnosebegreper i ICD-10 med flere likhetstrekk: utbrenthet (Z73,0), nevrasteni (F 48,0), kronisk smerte (R52,1) og postviralt utmattelsessyndrom/ME (G 93,3) for å nevne noen. Nevrasteni (tretthetssyndrom) brukes som nevnt lite i dag. Denne tilstanden oppfattes som en nevrotisk lidelse, og for å få stilt diagnosen må G 93,3 først være utelukket. Her ligger det også en utfordring, da G 93,3 gir rett til sykepenger, mens F 48,0 ikke gjøre det. Som det fremgår i ICD-10 G 93,3, likestilles postviralt utmattelsessyndrom med diagnosen myalgisk encefalopati, og diagnosen klassifiseres av Verdens helseorganisasjon som en nevrologisk lidelse (4). Det strides blant både fagfolk og pasientgrupper om kronisk utmattelsessyndrom og ME er synonyme (1). Nyere forskning tyder på at vi har med en dysregulering i det autonome nervesystemet og i sentralnervesystemet å gjøre, så i de internasjonale konsensuskriteriene fra 2011 fremgår det at navnet ME er mest hensiktsmessig (9).

Da det fortsatt er noe usikkerhet rundt patofysiologien, har jeg i denne oppgaven valgt å benytte meg av begrepene CFS og ME om hverandre.

Diagnosekoding i allmennpraksis viser en betydelig variasjon. For pasientgruppen med uttalt tretthet velger noen å kode med G 93,3 (CFS/ME), andre velger å bruke koden for fibromyalgi, nevrasteni eller somatiseringslidelse. Dette kan medføre en underdiagnostisering av de pasientene som faktisk oppfyller kriteriene for G 93,3 (4).

Valget av diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom er også av betydning for prevalensen. Ved bruk av kriterier som i større grad inkluderer de med psykiske symptomtrekk, får vi en høyere prevalens. Center for Disease Control (CDC) viste en tidobling av prevalensestimaterne for kronisk utmattelsessyndrom, fra 0,24 % til 2,54 % ved bruk av Reeves' empiriske kriterier fremfor Fukuda-kriteriene (9). I Island ble det utført en populasjonsstudie med 4000 tilfeldig utvalgte, som avdekket en varierende prevalens fra 0 til 4,9 %, avhengig av hvilke diagnostiske kriterier som lå til grunn (4).

Diagnosekriteriene er også av betydning for å kunne skille CFS/ME fra andre tilstander. Jason et al. (9) hevder at ved bruk av Reeves' kriterier klarer man ikke å skille pasientene med ME/CFS godt nok fra dem med alvorlig depresjon. En av deres rapporter viser at 38 % av dem med alvorlig depressiv lidelse, ble ved bruk av Reeves' kriterier feilaktig klassifisert med ME/CFS. Jason et al. hevder videre at kun 10 % av de som hadde fått diagnosen kronisk utmattelsessyndrom viste seg å faktisk ha ME.

Vi finner også overlappende symptomer med depresjon i Fukuda-kriteriene. I de kanadiske konsensuskriteriene derimot skiller pasientene ved at de med ME/CFS fremstår som mer fysisk og kognitivt redusert enn dem med depresjon (9).

Symptomer

Det finnes mange ulike beskrivelser av symptombildet hos CFS/ME-pasienter. Felles for disse er et bredt symptom-bilde som inkluderer plager fra de fleste organsystemer. Den uttalte trettheten dominerer det kliniske bildet og er felle for alle pasienter (9).

Diagnostiseringen baseres på en klinisk vurdering av symptomer, samt en utelukkelse av andre sykdommer. I praksis er altså kronisk utmattelsessyndrom en eksklusjonsdiagnose (10).

Uttalt tretthet

ME-pasienter har en patologisk lav terskel for utmattelse, hvor utmattelsen slår ut selv ved beskjeden mental eller fysisk anstrengelse. Gjentakelse av aktiviteter er for mange en stor utfordring. En halv times handletur kan for eksempel medføre at pasienten ikke er i stand til å utføre samme oppgave dagen etter (9). Noen blir faktisk så utmattet av en slik handling at de ikke har krefter til å pakke ut matvarene før neste dag. De fleste trenger unormal lang tid for å hente seg inn igjen, selv etter helt enkle oppgaver. Enkelte pasienter kan utføre noe arbeid, men dette medfører at annen aktivitet må nedreguleres (6).

Utmattelsen er uvanlig kraftig, kan ledsages av en sykdomsfølelse som minner om influensa og en opplevelse av fullstendig energimangel. Hvile og søvn gir lite effekt. Symptomene er uforutsigbare, svinger og står ikke i forhold til de utførte aktivitetene som utløser symptomene. Det skiller denne formen for utmattelse fra den som oppleves ved depresjoner eller utbrenthet. Utmattelsen som følger en cellegiftskur er da en bedre sammenligning (1). Fremfor den naturlige antidepressive effekten etter trening, føler CFS/ME pasientene seg oftere verre etter økt aktivitetsnivå (6).

De fleste settene av diagnosekriterier krever en uttalt utmattelse som har vedvart i over 6 måneder, og som reduserer dagligdagse aktiviteter og gir redusert funksjonsnivå. Dette utgjør hovedsymptomet for CFS/ME.

Tilleggsplager

Rapporterte tilleggsplager varierer, de vanligste er sår hals, hodepine, ledd- og muskelsmerter, søvnproblemer, og redusert konsentrasjons- og hukommelsesevne (10).

Andre plager som kan manifestere seg er alt fra hovne lymfeknuter, svimmelhet, hjertebank, blekhet, følelse av feber og vekslende varme- og kuldefølelse, balanseproblemer, overfølsomhet for sanseintrykk, ortostatisk intoleranse og endret avføringsmønster (11).

Pasienter med kronisk utmattelsessyndrom viser en lavere smerteterskel med utbredt allodyni (12). Forsøk viser at 75% av CFS/ME-pasienter har tilsvarende positive triggerpunkter som fibromyalgipasientene (13).

Funksjonsnivået er også ofte betydelig innskrenket. Dette gir stort frafall fra både arbeidsliv og utdanning, og for barn og unge kan det medføre at skolegangen ikke fullføres.

En engelsk rapport (1) inndeler pasientene i fire kategorier. De som er mildt rammet er mobile og kan med noen vanskeligheter utføre lett husarbeid. De moderat rammede har nedsatt mobilitet og er begrenset i alle gjøremål. De alvorlig rammede sitter ofte i rullestol, har tydelige kognitive problemer og kan kun utføre de helt enkleste oppgavene som å pusse tenner og vaske ansiktet. De svært alvorlig rammede er stort sett sengeliggende. De er sterkt lys- og lydømfintlige, er pleietrengende og trenger praktisk bistand til selv de enkleste oppgavene.

Sykdommen påvirker også i stor grad psyken, da symptomene ofte medfører både økonomiske og sosiale innskrenkninger. Dette gir ofte følelse av både tap og sorg (1), og mange pasienter blir deprimerte sekundært til den kroniske sykdommen (6). Mange hevder likevel at CFS/ME skiller seg fra depresjon, og studier med forsøk på behandling av CFS/ME med antidepressiva viste ingen effekt på utmattelsen, selv der en depresjon forelå samtidig (2).

Diagnosekriterier

Historikk

De første diagnosekriteriene for CFS ble nedtegnet i USA i 1988 av Center for Disease Control and Prevention (CDC). Disse kriteriene er siden blitt brukt i mange vitenskapelige undersøkelser og blir omtalt som CDC 1988 kriterier (1). Før dette hadde man ingen klare diagnosekriterier og CFS/ME ble omtalt som kronisk Epstein-Barr virus syndrom, også kjent

som kronisk mononukleose-lignende syndrom eller kronisk mononukleose. Dette var et syndrom av interesse helt tilbake til 1985. Men det viste seg at det skulle reises tvil om den diagnostiske verdien av positiv Epstein-Barr virus-serologi og den direkte korrelasjonen som ble trukket mellom Epstein-Barr virustitre i blod og tilstanden kronisk Epstein-Barr virus syndrom. Det ble nemlig oppdaget at det også fantes en korrelasjon mellom syndromet og andre virustyper. Derfor satte en gruppe med helse-epidemiologer, akademiske forskere og klinikere seg sammen og utviklet en ny definisjon, hvor de lanserte Kronisk utmattelsessyndrom som begrep (14).

I 1993 ble kriteriene revidert av et internasjonalt panel, bestående av Fukuda med medarbeidere, som heretter kalles CDC-1994 (1). Disse diagnosekriteriene har fått stor betydning innen forskning i senere tid. Oxford-kriteriene ble utarbeidet i 1991 og viser mange likehetstrekk med CDC-1994. En viktig forskjell er likevel at CDC-1994 inkluderer flere somatiske symptomer, mens Oxford-kriteriene krever mental utmattelse og inkluderer flere psykiske symptomer.

I 1990 utarbeidet Lloyd og medarbeidere i Australia (1) et nytt sett av diagnosekriterier. CFS/ME trengte blant annet ikke lenger fremstå som en nyoppstått tilstand. Carruthers med medarbeidere utarbeidet i 2003 en definisjon der pasienter med en psykiatrisk sykdom totalt skulle ekskluderes fra CFS/ME-diagnosen (1).

Siden er det utarbeidet en rekke sett med diagnostiske kriterier, men anvendelsen av diagnosekriteriene på barn ble lenge omdiskutert (1). I 2006 ble det omsider utformet egne pediatriske retningslinjer.

12 diagnostiske varianter

I dag sitter vi med totalt 12 ulike diagnostiske varianter, hvor alle prøver å beskrive den samme tilstanden på hver sin måte. Nedenunder er listen oppført over de respektive 12 forskjellige diagnosekriteriene vi finner i litteraturen i dag. Disse er innhentet fra kunnskapssenteret 2011 (10) og er som følgende:

- 1** CDC 1988 kriterier (Holmes)
- 2** Dowsett 1990 kriterier
- 3** Australske 1990 kriterier (Lloyd)
- 4** Oxford 1991 kriterier (Sharpe)
- 5** London 1994 retningslinjekriterier

- 6 CDC 1994 kriterier (Fukuda)
- 7 Australske 2002 retningslinjekriterier
- 8 Canadakriterier 2003 (Carruthers)
- 9 Empiriske CDC 2005 kriterier (Reeves)
- 10 Pediatriske kriterier 2006 (Jason)
- 11 NICE 2007 retningslinjekriterier
- 12 Revidert utgave av Canadakriteriene 2010 (Jason)

De fleste diagnosekriteriene er primært utformet for forskningsformål, mens 4 (5, 7, 8 og 11 i listen over ulike diagnosekriterier), er ment for klinisk bruk. At det ikke finnes en ”gullstandard” for diagnostisering skaper utfordringer for forskningen. I kunnskapssenterets rapport fra 2011 heter det at: *”Det vil være nyttig å identifisere forskning som ser på validering og anvendbarhet av de ulike diagnosekriteriene”*. Slik forskning er nødvendig for å kunne sammenligne nøyaktighet og følsomhet for de ulike kriteriesettene, og for å bedømme effekten av behandlingstiltak.

Selv sammenfattet Kunnskapssenteret likheter og ulikheter mellom de ulike diagnosekriteriene og konkluderte med at felles for alle er at CFS/ME-diagnosen er en klinisk eksklusjonsdiagnose som må baseres på symptomer. Tre av fire diagnosesett setter en langvarig utmattelse (definert som over 6 måneder i varighet), med redusert aktivitetsnivå eller aktivitetsdeltagelse, som hovedsymptom.

De vanligste tilleggssymptomene ble oppsummert som følgende (10):

- Konsentrasjonsproblemer (brukt i 92 %)
- Svekket hukommelse (brukt i 83 %)
- Muskelsmerter (brukt i 75 %)
- Leddsmerter (brukt i 75 %)
- Søvnproblemer (brukt i 75 %)
- Sår hals (brukt i 75 %)
- Ømme lymfeknuter (brukt i 67 %)
- Hodepine (brukt i 67 %)

Diagnosekriterier i Norge

En spørreundersøkelse ble utført blant fastleger i Norge for å kartlegge om det var et bestemt

mønster i valget av diagnosekriterier. Resultatene fra dette er samlet i en rapport fra SINTEF (15) og viser at få bruker et bestemt kriteriesett. De som faktisk anvender bestemte diagnosekriterier benytter seg primært av Canadakriteriene eller Oxford 1991-kriteriene. NICE's retningslinjer er anbefalt i følge NAVs rundskriv § 12-6 til bruk av fastleger og spesialister i Norge, men disse anvendes likevel i mindre grad (10).

Helsedirektoratets anbefaling

Helsedirektoratet har endelig kommet med sin anbefaling, og mener at de internasjonale konsensuskriteriene fra 2011 skal vektlegges (9):

A.) Hovedsymptomer (disse 5 punktene er obligatoriske og må alle være oppfylt)

1. Betydelig, rask fysisk og/eller kognitiv anstrengelsesutløst tretthet
2. Anstrengelsesutløst symptomforverring
3. Anstrengelsesutløst energisvikt
4. Forlenget restitusjonsperiode, vanligvis 24 timer eller mer
5. Mangel på utholdenhet med lav terskel for fysisk eller mental tretthet

Tilleggssymptomer B, C, D

B.) Nevrologiske forstyrrelser (minst ett symptom fra tre av de respektive fire kategoriene må være oppfylt)

1. Nevrokognitive forstyrrelser
2. Smerter
3. Søvnvansker
4. Nevrosensoriske, persepsjons og motoriske forstyrrelser

C) Immunologiske, gastroenterologiske og urogenitale forstyrrelser (minst ett symptom fra tre av de fem kategoriene må være oppfylt)

1. Influensalignende symptomer
2. Mottakelighet for virusinfeksjoner med forlengede restitusjonsperioder
3. Symptomer fra mage- og tarmsystemet
4. Urogenitale symptomer
5. Overfølsomhet for matvarer, legemidler, lukter eller kjemikalier

D) Forstyrrelse i energiproduksjon og energitransport (minst ett symptom):

1. Kardiovaskulære symptomer
2. Respiratoriske symptomer
3. Tap av termostatisk stabilitet
4. Intoleranse for ekstreme temperaturer

Som det fremgår er det liten enighet om diagnosebruken, både her i Norge og internasjonalt. Det skaper forvirring når det ikke finnes klare retningslinjer. De fleste enes riktignok om en langvarig uttalt utmattelse som påvirker den daglige funksjonen, med varierende grad av tilleggsplager. Men er dette spesifikt nok til å skille kronisk utmattelsessyndrom fra andre tilstander?

Fibromyalgi

Definisjon og diagnosekriterier

Fibromyalgi defineres av 1990 klassifikasjonskriteriene til American College of Rheumatology (ACR) som en smertetilstand som har vedvart i minst 3 måneder, hvor det må foreligge utbredte bilaterale smerter i muskler og ledd, foran og bak, samt over og under diafragma. I tillegg må det foreligge palpasjonsømheter på minst 11 av 18 utvalgte triggerpunkter (ved palpasjon med 4 kg kraft) (16). Kriteriene er først og fremst laget til bruk i klinisk forskning og epidemiologiske studier. Kriteriene ble utledet av spesialister innen revmatologi for å lettere skille fibromyalgi fra reumatiske sykdommer og andre smertetilstander (17).

Videre finnes nye kriterier som ikke inkluderer triggerpunkter. American College of Rheumatology 2010 (18) fokuserer heller på det totale antall smertesteder, hvor uttalt symptomene er, samt tilleggssymptomer som tretthet, søvnforstyrrelser og hukommelsesproblemer. Grunnen til denne nye tilnærmingen er blant annet at de fleste klinikere i dag ikke har lært teknikken for triggerpunktundersøkelsen. De fleste allmennleger bruker faktisk ikke denne undersøkelsen når de stiller diagnosen, og de som gjør triggerpunktundersøkelsen gjør den feil. Ved å anvende disse nye kriteriene kan også de uten spesialkompetanse stille diagnosen. De nye diagnosekriteriene ble ikke dannet for å erstatte 1990 ACR kriteriene, men er heller ment som et alternativ for å stille diagnosen fibromyalgi. 2010 kriteriene viser for øvrig god korrelasjon til 1990 kriteriene (18).

En kontroversiell tilstand

Som andre tilstander som tas med i gruppen ”medisinsk uforklarte lidelser”, er fibromyalgi en kontroversiell diagnose. Pasientene virker tilsynelatende helt friske, kliniske undersøkelser, biokjemiske prøver og radiologiske tester avdekker heller ikke noe patologisk. Nå spekuleres det i om det er endringer i nervesystemets håndtering av smertesignaler som kan forklare symptomene.

Historikk

Allerede på midten av 1800-tallet ble en fibromyalgi-lignende tilstand beskrevet i England og Frankrike, den gang under navnet *fibrositis*. På slutten av 1900-tallet ble diagnostiske kriterier utarbeidet, evaluert og validert. Ved bruk av disse kriteriene regnes fibromyalgi i dag å være den vanligste smertetilstanden, hos unge voksne- og middelaldrende kvinner, som gir generaliserte muskel- og skjelettplager(17).

Utredning

Diagnosen fibromyalgi stilles klinisk, og er i motsetning til CFS/ME ikke en eksklusjonsdiagnose. Henvisning til spesialist er ikke nødvendig for å stille diagnosen. Med unntak av undersøkelser for å utelukke andre diagnoser som kan medføre smerte, trengs det få tilleggsundersøkelser. Det frarådes sterkt å drive omfattende utredning. Det er likevel vanlig at pasienter går mange år før diagnosen endelig stilles. Dette medfører naturlig nok gjentatte undersøkelser, hyppige legebesøk og henvisninger til utallige spesialister, som alt bidrar til betydelige helsekostnader. En god sykehistorie som inkluderer det aktuelle og tidligere sykdommer, samt en somatisk undersøkelse, skal være tilstrekkelig for å stille diagnosen fibromyalgi. I følge Canadiske retningslinjer baserer de fleste klinikerne diagnosen på symptomer og normale blodprøver (Hb, hvite, tbc, MCH, MCV, SR, CRP, CK og TSH) og mindre enn 10 % på diagnosekriteriene (19).

Klassifisering av fibromyalgi

Fibromyalgi kan inndeles i 3 forskjellige undergrupper, vi taler her om primær fibromyalgi, sekundær fibromyalgi og juvenil fibromyalgi.

Primær fibromyalgi

Primær fibromyalgi er den vanligste formen for fibromyalgi. At man ikke klarer å avdekke annen årsak til smerte, er karakteristisk for denne gruppen.

Sekundær fibromyalgi

Ved sekundær fibromyalgi foreligger fibromyalgi samtidig med annen sykdom, eller følger en uheldig livshendelse. Det er omstridt om man skal bruke denne betegnelsen, da det ikke

foreligger dokumentasjon på at patofysiologien for sekundær fibromyalgi skiller seg fra den primære formen. Likevel viser det seg at behandling av primærsykdommen ofte medfører bedring av selve fibromyalgien.

Eksempler på primærsykdommer kan være infeksjon (EBV, borreliose), ulykker, fysiske og psykiske traumer, store operasjoner, og perifere smertetilstander som osteoartritt og RA. Uheldige livshendelser kan tenkes å påvirke smerteamplifisering og kronifisering som kan resultere i fibromyalgi.

Juvenil fibromyalgi

Juvenil fibromyalgi er en mer sjelden tilstand. Tilstanden rammer barn og ungdom, og prognosen i denne gruppen er ofte bedre (20).

Symptomer

Fibromyalgi er forbundet med diffuse kroppssmerter med tilleggssymptomer som tretthet, søvnvansker, kognitive forstyrrelser, humørforandringer og varierende somatiske symptomer. Symptombildet kan likevel variere betydelig. Sykdommen er assosiert med funksjonsbegrensninger, med symptomer som svinger over tid, vokser og avtar, men sjelden forsvinner helt. Å stille diagnosen er utfordrende, da den utelukkende bygges på pasientens opplevelse, hvor verken objektive- eller laboratorietester kan benyttes for å bekrefte diagnosen (19). Man kan velge å bruke triggerpunktundersøkelsen, men etter at 2010 ACR kriteriene kom, stilles det ikke lenger krav til dette for å sette fibromyalgidiagnosen (18).

Smerte

Smerte er hovedsymptomet ved fibromyalgi, og skal ha vært til stede i minst 3 måneder. Ofte kommer smertene snikende, starter gjerne intermitterende i ett begrenset område, og sprer seg videre til å bli mer generalisert og persisterende. Smertene er lokalisert til muskler og ledd, uten at det kan påvises noen form for patologi i disse vevene. Smertene varierer både i intensitet og lokalisasjon, fra en dag til den neste, og kan påvirkes av stress, været eller andre ytre omstendigheter. Kulde og fuktig luft gir ofte symptomforverrelse (19). Enkelte pasienter viser dysestesi og allodyn (21), men da uten andre nevrologiske funn (19). Tryckinduserte smerter, som sies å være det vanligste sensoriske symptomet blant fibromyalgipasienter, har

forsøk derimot vist at kun slår ut hos 58 % (21).

Tretthet

Etter smerter er tretthet det vanligste symptomet hos fibromyalgipasientene, hvor over 90 % er rammet. For enkelte er trettheten også mest plagsom og funksjonsnivået påvirkes. Det er beskrevet overlapp med kronisk utmattelsessyndrom, selv om smerter vanligvis ved fibromyalgi er mer uttalt.

Søvnvansker

At pasienter våkner etter hvile uten å føle seg uthvilt, er et vanlig fenomen hos fibromyalgipasienter. Søvnforstyrrelser i form av innsovningsvansker og oppstykket søvn går ofte ut over den daglige funksjonen. Dårlig søvn gir videre negativ påvirkning i form av økt utmattelse, sterkere smerter og dårligere humør, og viser tydelig forbedring ved god nattesøvn.

Kognitive forstyrrelser

Kognitive forstyrrelser rammer ofte fibromyalgipasienter i form av dårlig hukommelse, redusert arbeidsminne, og språkproblemer. Disse er alle assosiert med smerter både hos denne gruppen, samt andre smertepasienter, og skiller seg fra friske kontroller.

Humørforandringer

Tre fjerdedeler av fibromyalgipasienter angir å være plaget med humørforandringer, inklusive depresjoner og angst (19). Det hevdes likevel å være en tydelig forskjell mellom psykiatriske tilstander og fibromyalgi. Angst kommer ofte sammen med depresjon, men forekommer også alene sammen med fibromyalgi. Depresjon er vanligere hos pasienter med dårlig familiesamhold, sterke smerter, hjelpløshet og passive mestringsstrategier. Man har sett at forekomsten av alvorlig depressiv lidelse hos førstegrads slektninger av pasienter med fibromyalgi og av pasienter med alvorlig depressiv lidelse, er like høy. Man antar at det derfor finnes en felles genetisk disposisjon, og at disse to tilstandene deler felles risikofaktorer.

Smerterelaterte symptomer

Tilstander som migrene, uttalt menstruasjonssmerter, irritabel tarm syndrom, symptomer fra nedre urinveier, myofasiale smerter og temporomandibulære smerter, er alle assosiert med fibromyalgi (19).

Andre symptomer

Nyere studier har vist at 97 % av pasienter med fibromyalgi har seksuell dysfunksjon (22). De er også mer sårbare for å utvikle posttraumatisk stress-syndrom (PTSD).

Fibromyalgipasienter som har en depresjon viser tre ganger så høy risiko for å utvikle PTSD, sammenlignet med dem som kun er plaget med kronisk tretthet (23).

Depresjon

Definisjon

WHO (24) definerer depresjon som en vanlig psykiatrisk tilstand, karakterisert med vedvarende tristhet i minst 2 uker, tretthet, tap av interesse og glede, lav selvfølelse, følelse av skyld, søvnvansker, redusert matlyst og konsentrasjonsvansker. Tilstanden påvirker i stor grad pasientens evne til å fungere både i arbeidslivet, utdanning og til å takle hverdagslige utfordringer (25).

Depresjon, en stor utfordring

I følge WHO er depresjon en av de 10 ledende sykdomsårsakene til størst tap av livskvalitet og leveår, DALY's (disability-adjusted life years), både globalt og regionalt. Sykdommen er forespeilet å ligge på topp tre i år 2030 (26). På verdensbasis lider mer enn 350 millioner mennesker under depresjon (24). Man antar at en av fem i løpet av livet gjennomgår en depresjon. I den vestlige verden anslår man at depresjon kan bli den ledende sykdommen (27). Depresjonsprevalensen er høyest i byene. En undersøkelse utført i Oslo viser at så mange som 24 % kvinner og 10 % menn oppgir at de har lidd av en alvorlig depresjon (28). Da tilstanden dessverre fremdeles er forbundet med stigmatisering, er det mange pasienter som ikke vil innrømme at de er syke og oppsøker derfor heller ikke helsehjelp (24).

En forutsetning for god behandling er en grundig utredning. Omkring halvparten av de deprimerte oppsøker ikke lege. En annen utfordring er at den halvdelen som faktisk kontakter lege ofte presenterer somatiske plager fremfor psykiske. Dette gjør diagnostiseringen vanskelig, og depresjon blir lett oversett i primærhelsetjenesten (27).

En amerikansk metaanalyse med over 41 studier viste at kun omkring 50 % av pasientene med depresjon ble plukket opp i allmennpraksis (29). En studie presentert i Tidsskrift for Den norske legeforening (30) tyder også på en underdiagnostisering av depresjon. Her ble det spekulert i om årsaken kunne være at mange deprimerte pasienter presenterer diffuse somatiske symptomer, og at fokuset derfor lett rettes mot disse, mens en psykisk lidelse som

en mulig forklaring blir glemt. Sammenlignet med somatiske sykdommer er diagnostikken av depresjon upresis. Det mangler et tydelig skille mellom syk og frisk. Det finnes ingen blodprøve eller god klinisk test som gir svaret, så hele diagnostikken må baseres på pasientens adferd og rapporterte symptomer (31).

Depresjon, en komorbid tilstand

En studie av Simon et al. (1999) viser at 69 % av alle hans pasienter som fikk diagnosen depresjon, oppsøkte lege på grunn av somatiske plager. Etersom depresjon, nest etter hypertensjon, er den vanligste diagnosen fastleger møter, vil tilstanden ofte foreligge sammen med andre sykdommer. Jo mer fokus pasienten har på de somatiske plagene, jo mindre sannsynlig er det at depresjonen blir plukket opp. I følge en artikkel i Tidsskriftet for Norsk Psykologforening (32) sies det at dette gjør både utredning og behandling av depresjon til en av de største utfordringene helsevesenet møter i Norge i dag. Der depresjon foreligger sammen med CFS/ME gir dette en større funksjonssvekkelse enn der utmattelsen foreligger alene (32). Kronisk sykdom gir høyere risiko for depresjon. Depresjon medfører også ofte en dårligere prognose for primær sykdommen (26).

Sammenlignet med ikke-deprimerte er forekomsten av smerter fire ganger så høy hos de deprimerte (33). Depresjon forekommer ofte sammen med kroniske smerter, spesielt muskel- og skjelettsmerter. Å fange opp de pasientene som har en depresjon blant de kroniske smertepasientene er en utfordring, da det foreligger så mange sammenfallende symptomer i disse pasientgruppene. Andre tilstander som også ofte oppstår sammen med depresjon er rusproblematikk, angst, søvnproblemer, ulike somatiske tilstander, psykoselidelser og ulike personlighetsforstyrrelser. Som helsepersonell er det viktig å være klar over at depresjon kan komme sekundært til somatisk sykdom, være utløst av rusmidler eller være et resultat av legemiddelbivirkninger. Slike forhold må utredes. En biopsykososial forståelsesmodell er nødvendig i møte med denne pasientgruppen, og et tverrfaglig behandlingsopplegg er viktig (27).

Symptomer

Depresjon er en sammensatt tilstand, og preges av mange ulike symptomer (34). Felles for alle grader av depresjon er nedstemthet, lite energi og redusert aktivitetsnivå. Andre symptomer som er typisk er nedsatt evne til å føle glede, interesseløshet, redusert konsentrasjon, endret appetitt, søvnvansker og uttalt tretthet, selv etter liten anstrengelse. Lav selvfølelse og følelse av skyld og verdiløshet slår seg gjeldene, også i de milde variantene. Det senkede stemningsleiet vedvarer, uten nevneverdig endringer fra den ene dagen til den neste, og er uavhengig av ytre omstendigheter. Vanlige ledsagende symptomer er redusert libido og lystfølelse, tidlig oppvåkning om morgenen, mest uttalt nedstemthet om morgenen, psykomotorisk hemning, følelse av uro og vektreduksjon (35).

Depresjonen kan etter alvorlighetsgrad og antall symptomer videre inndeles i kategoriene mild, moderat og alvorlig.

Depresjonskategorier

En mild depressiv episode kjennetegnes med to til tre av de overnevnte symptomene. Pasienten preges av bekymringer, men evner likevel i stor grad å utføre dagligdagse aktiviteter. En moderat depressiv episode kjennetegnes med minst fire av de overnevnte symptomene. Pasienten påvirkes i det daglige og aktivitetsevnen er betydelig innskrenket. En alvorlig depressiv episode kjennetegnes av uttalte symptomer, både i antall og alvorlighetsgrad. Oppfatning av å være mindreverdig og bære stor skyld er karakteristisk. Somatiske symptomer slår ofte ut, og pasienten står i høy risiko for å utvikle både selvmordstanker og selvmordsforsøk (35). Depressive episoder med psykotiske symptomer og andre spesifiserte og uspesifiserte depressive episoder, har jeg valgt å ikke gå nærmere inn på her.

Negativt tankemønster

En depresjon preges av et negativt og pessimistisk tankemønster. Pasienten viser beslutningsvegning og initiativløshet, passivitet, kan være plaget med angst og kjenner ofte på meningsløshet og lite håp for fremtiden. En depressiv pasient evner ikke å respondere med normal emosjonell reaktivitet, hverken negativt eller positivt. Pasienten er ofte følelsesmessig avflatet, og mange sier å oppleve en indre tomhet hvor lite gir mening. Automatisk negativ tankegang kjennetegnes med selvkritikk, pessimisme, negativ grubling over alt som kunne

gått bedre, og hvor positive opplevelser blir utvasket (27). Avvisning og uvennlighet fra andre står i fokus, mens vennlighet og omsorg knapt registreres (28). Kroppslige symptomer kan vise seg i form av ubehag og smerter (27). Kvinner viser tydeligere innadrettede reaksjoner, trekker seg mer tilbake, blir synlige triste og nedstemte. Menn, tenåringer og barn viser mer irritabilitet, kritikk overfor andre, slår ut i temperamentsutbrudd og mister glede for den minste ting. Eldre viser mye uro og engstelse og klarer ikke å slappe riktig av (28).

Terminologi

Tidligere delte man depresjonene inn i endogene og reaktive depresjoner. Man antok at de endogene depresjonene kunne forklares ut fra en biologisk årsaksmodell, mens de reaktive viste en tydeligere miljømessig årsak. I følge en rapport hentet fra Kunnskapscenteret (34) har man i dag gått bort fra denne tankegangen, da depresjonsårsaken oftest ikke lar seg forklare, og behandlingen av en depresjon likevel blir den samme. I dag snakker man heller om en posttraumatisk stresslidelse eller en tilpasningsreaksjon, hvor man tidligere brukte begrepet reaktiv depresjon. Depresjoner kan slå ut i enkeltstående utbrudd, eller være del av en mer kronisk tilstand som tilbakevendende depressiv lidelse, eller bipolar lidelse som kjennetegnes med maniske episoder (34).

Over halvparten av dem som opplever en depresjon rammes på ny senere i livet (36).

Utredning

For å identifisere en underliggende depresjon, kan to spørsmål være gode og rettlede.

«Har du de siste par uker kjent deg nedfor, deprimert og ofte følt at alt var håpløst?» og «Har du de siste par uker ofte følt at du ikke interesserer deg for eller gleder deg over det du gjør?»

Om en møter svaret ja på ett av disse spørsmålene, er det viktig å tilby pasienten hjelp til å takle problemene (27). Det er funnet god evidens for at screening på denne måten øker sannsynligheten for å avdekke en depresjon, og at disse to korte spørsmålene er like effektive som mer tidkrevende metoder (37).

Det anbefales at man supplerer med utdypende standardiserte hjelpemidler, som for eksempel Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), ved kartlegging av depresjonsdybde, for oppfølging av behandling, og for evaluering av endringer i

funksjonsnivå og symptomer underveis. Ved bruk av ICD-10 er grensene for depresjonsvarighet og antall symptomer noe uklart. Skillet mellom syk og ikke syk blir ofte litt tilfeldig. Det reises usikkerhet rundt den diagnostiske verdien av å telle antall symptomer for fastsetting av alvorlighetsgraden. Det er viktig å ikke glemme å kartlegge funksjonstapet og vektlegge hele pasientens situasjon. For å identifisere depresjon er en god pasient-terapeutrelasjon viktig. Ved bruk av åpne spørsmål, fokus på psykososiale forhold, rom for å gi pasienten tid til å svare uten avbrytelser og ved bruk av øyekontakt, viser det seg at depresjon lettere fanges opp (27).

Diskusjon

Jeg stilte innledningsvis spørsmålet; hvilke kliniske fellestrekk og ulikheter foreligger ved kronisk utmattelsessyndrom, fibromyalgi og depresjon. Mitt litteratursøk viser at tilstandene kan være vanskelig å skille fra hverandre. Dette skaper nødvendigvis utfordringer for helsevesenet.

Felles for disse tilstandene er varierende grader av tretthet, smerter, konsentrasjonsproblemer, hukommelsesvansker og søvnproblemer.

Videre må alle tre diagnosene stilles klinisk, da somatiske undersøkelser eller biokjemiske tester ikke kan gi sikre svar. Derfor blir mye også bygget på skjønn. Dette skaper igjen problemer når det kommer til forskning rundt forekomst av sykdom i befolkningen, diagnosekoding i allmennpraksis, og prognose, behandling og rettigheter for pasientene.

Er kronisk utmattelsessyndrom og fibromyalgi egentlig samme sykdom?

Dessverre er det i dag ingen enighet om et felles sett av diagnosekriterier for CFS/ME.

Grenseoppgangen mot fibromyalgi blir ytterligere vanskeliggjort, og fordi det finnes varianter av det som ansees å være den samme sykdommen. Carruthers og medarbeidere hevder at vi her antagelig snakker om den samme sykdommen (6). Likevel kan man på basis av symptomene delvis differensiere disse to tilstandene. I litteraturen sies CFS/ME å være en eksklusjonsdiagnose (10), mens fibromyalgi hevdes å ikke være det (19). Her kan man jo spørre seg hva som definerer en eksklusjonsdiagnose. Selvfølgelig må man også utelukke andre årsaker til smertene hos fibromyalgipasientene. Hvor grensen går for utredning er vanskelig å avgjøre ved begge tilstandene. At man skal begrense utredningen, uten at eventuelle alvorlige tilstander blir oversett, må sies å være felles for begge sykdommene. Det er videre viktig at pasienten ikke blir en kasteball i helsesystemet, hvor det tas ubegrenset med tester uten nærmere avklaring. Dette har vist seg å være et stort problem, spesielt hos fibromyalgipasientene (19). Kanskje er det nettopp på bakgrunn av denne problematikken at man velger å presisere at fibromyalgi ikke skal oppfattes som en eksklusjonsdiagnose.

Smerter er hovedsymptomet ved fibromyalgi, uttalt tretthet og anstrengelsesutløst sykdomsfølelse er kardinaltegnene ved CFS/ME. CFS/ME manifesterer seg også ofte med smerter og kognitiv dysfunksjon, og hos noen er tretthet og smerter like uttalt. Da blir også skille mellom fibromyalgi og CFS/ME mindre tydelig. Hva angår utløsende årsaker, ser man ofte en relasjon til virusinfeksjon når det gjelder CFS/ME, mens ved fibromyalgi er fysisk

traume og flere andre faktorer blitt identifisert. Den ulike responsen på trening er også påfallende, da trening ofte fører til symptomlette hos de med mild fibromyalgi, mens det hos CFS/ME-pasienter ofte heller forverrer tilstanden (6). Mange pasienter viser seg likevel å ha begge tilstandene. Omkring 75 % av dem med CFS/ME oppfyller også kriteriene for fibromyalgi. 75% av CFS/ME-pasienter har tilsvarende positive triggerpunkter som fibromyalgipasientene (13). Undersøkelse av triggerpunkter vil således ikke være god nok for å skille disse to pasientgruppene.

Hos noen pasienter varierer symptomene stadig, slik at de i det ene øyeblikket passer best fibromyalgidiagnosen, i det andre øyeblikket CFS/ME-diagnosen. Enkelte fibromyalgipasienter har en så omfattende symptomatologi at å skille disse fra CFS/ME faktisk blir umulig. Videre er hodepine, ledd- og muskelsmerter, tretthet, søvnvansker, kognitive forstyrrelser, og symptomer fra mage-tarmsystemet og urogenitalsystemet, fellestrekk for begge diagnosene. Konklusjonen her er at et tydelig skille har man ikke. Man kan heller ikke utelukke at vi her snakker om samme patofysiologi med ulike symptompresentasjoner (6).

Er CFS/ME og fibromyalgi uttrykk for psykiatrisk sykdom?

Så hva med depresjon? Er CFS/ME og fibromyalgi synonymt med en psykiatrisk sykdom slik man tidligere antok? Svaret på dette er nei. Det at man tidligere trodde dette, skapte både mye forvirring og feilbehandling (6).

En depresjon kan utløses uavhengig av kroniske smerter og kronisk sykdom. En depresjon kan riktignok også komme som en sekundær konsekvens til kroniske smerter, og som vi har sett har pasienter med kronisk sykdom høyere risiko for å utvikle en depresjon. Mange lever i en deprimerende tilværelse, lavt aktivitetsnivå i hverdagen, fravær fra arbeidsliv, og mange mister også det sosiale nettverket de tidligere hadde. I lys av dette er det godt forståelig at mange pasienter reagerer med depressive faser (6). Denne form for depresjon har samme insidens hos fibromyalgipasienter som hos RA-pasienter (38). Blant pasienter med CFS/ME som får depresjonsdiagnosen, utvikler depresjonen seg vanligvis sekundært. Depresjon er således en sekundær konsekvens og ikke en primær årsak til CFS/ME. Studier viser for øvrig at behandling av depresjon her gir liten nytte. En kontrollert studie hvor fluoxetine ble utprøvd, viste seg å ikke gi effekt på utmattelsen blant de med kronisk utmattelsessyndrom, selv ikke der en alvorlig depresjon forelå samtidig (2).

Hos kroniske smertepasienter kan en depresjon føre til både forverring av smertene og en dårligere prognose. Depressive symptomer som tretthet, hukommelsesproblemer,

konsentrasjonsvansker, redusert appetitt, vektendring og redusert libido, er også følgetilstander ved kronisk smerte (27), og lar seg derfor alene vanskelig skille disse to pasientgruppene. Depresjon kan også presenteres med smerter, og at omkring 50 % av alle deprimerte plages med smerter (39), viser at vi har et temmelig utbredt smertebilde også hos de deprimerte. Lokal ømhet derimot er karakteristisk for fibromyalgi, opptrer sjeldnere hos de med depresjon, og kan bidra til å differensiere disse to tilstandene (19). Symptomer som ikke er helt uvanlig blant fibromyalgipasienter er hodepine, multiple ømme triggerpunkter, stramme muskler og andre muskel- og ledd plager, temporomandibulære smerter, irritabel tarm syndrom, premenstruelt syndrom, plager fra nedre urinveier og seksuelle plager, noe som ikke er særlig fremtredene hos pasienter med depresjon (38).

Det er altså tydelig symptomoverlapp mellom CFS/ME og depresjon – begge tilstandene gir uttalt tretthet, konsentrasjonsproblemer og søvnvansker. Dette bidrar også til at kun 50 % av de med en faktisk depresjon fanges opp i primærhelsetjenesten (29).

Sammenligningsstudier har likevel vist kvalitative forskjeller mellom disse to gruppene.

CFS/ME skårer høyere på uttalt tretthet og fysiske plager. De skårer videre lavere på selvbekreidelse og humørsvingninger. Symptomer man ofte ser i CFS/ME som plutselige utbrudd, ledd- og muskelsmerter, ømme lymfeknuter, tilbakevendende sår hals, bihule- og øvre luftveisinfeksjoner, vekslende symptomer fra hjerte og lunger, hodepine, kronisk ortostatisk intoleranse, blære dysfunksjon, irritabel tarm syndrom, premenstruelt syndrom, atopi, sensitivitet til medisiner, kjemiske stoffer og ulike typer mat, forlenget anstrengelsesutløst utmattelse og takykardi, er ikke typisk fremtredene ved depresjon.

CFS/ME-pasienter har en immunologisk profil forskjellig fra depressive pasienter, og hypofyse/binyre-aksen nedreguleres lettere. Om det ikke foreligger en depresjon samtidig, viser CFS/ME pasienter mindre selvbekreidelse og mindre manglende evne til å føle glede (anhedoni) enn depressive pasienter. CFS/ME pasienter har ofte andre kognitive symptomer i tillegg til konsentrasjonsproblemer, noe som ikke er typisk ved depresjon (6). EEG utført på CFS/ME- og depressive pasienter, vises også tydelige forskjeller mellom disse to pasientgruppene (2).

Trening gir ofte symptomlette hos depressive pasienter, men forverrer tilstanden hos CFS/ME-pasienter. Er man fremdeles i tvil etter nøye kartlegging av symptomene, kan man eventuelt prøve ut antidepressiva for å se om dette gir effekt, noe som kan styrke teorien om en eventuell depressiv diagnose (6).

Samme tilstand og bare ulike presentasjonsformer?

Et stort spørsmål som reises ved denne kliniske sammenligningsstudien, er om vi her har å gjøre med tre distinkte tilstander som med rimelig sikkerhet kan skillers i fra hverandre. Ettersom jeg har valgt å begrense meg til symptomatologien og diagnosekriteriene, blir det vanskelig å fatte en endelig konklusjon. For å nærmere kunne besvare dette spørsmålet er patologi og etiologi også viktige aspekter. Så om sykdommene er distinkt forskjellige og uttrykk for tre helt ulike tilstander med ulik patofysiologi, kan jeg etter et klinisk dypdykk ikke besvare. Man opererer med ulike diagnosekriterier. Litteraturen viser også usikkerhet om det foreligger nok grunnlag for å tale om distinkte fenomener. Men klinikken har vist at det finnes enkelte aspekter som kan bidra til å skille disse sykdommene i fra hverandre. Noen pasienter vil ha en tydeligere klinisk presentasjon; som den ekstremt sterke utmattelsen hos CFS/ME-pasienter, smerter hos fibromyalgi, og selvbebreidelse, anhedoni, lav selvfølelse og følelse av skyld hos de deprimerte. Negativt tankemønster er mer fremtredene ved depresjon, og evnen til å variere følelser er borte. Depressive pasienters sykdomsadfærd skiller seg også fra de andre gruppene. Bare ved pasientens ansiktsuttrykk kan man avlese en depressiv grunnstemning. De er ofte bleke, blikket er nedslått, talen mumlende og monoton, bevegelsene langsomme, egenomsorgen ofte fraværende, og oppmerksomheten er ofte rettet mot fortiden og feil som er begått, og håpet for fremtiden er borte. Selvmord er også betydelig høyere i denne sykdomsgruppen (36). Symptomforverrelse ved trening styrker en mistanke om CFS/ME. Fravær av lokal ømhet, hodepine, ledd- og muskelsmerter, og symptomer fra mage-tarmsystemet og urogenitalsystemet, foreligger oftere hos de med en depresjon alene. Samlet bidrar disse faktorene til at en diagnose lettere kan stilles. Mange pasienter vil likevel ligge mer i en gråsoner, hvor mange symptomer strekker seg innenfor flere av diagnosegruppene, hvor et tydelig klinisk hovedproblem er mindre synlig, og en endelig konklusjon blir umulig å fatte.

Etter å ha studert hvordan disse tre tilstandene fremstår klinisk, kommer det frem at CFS/ME og fibromyalgi har flest sammenfallende symptomer og mest like sykdomsyttringer, og skiller seg noe lettere fra depresjon om denne fremstår alene. Men som vist fremstår en depresjon sjelden helt alene, og problemstillingen som komorbide tilstander reiser skaper store utfordringer i diagnostikken.

Så sett at man mangler en konklusjon, hva da?

Betydningen av en diagnose

Motivasjonen for å bli bedre kjent med symptomatologien til CFS/ME, fibromyalgi og depresjon, er hovedsaklig styrt av et ønske om en bedre forståelse av denne pasientgruppen. Samtidig er gjenkjennelse av tilstandene, skille dem så godt det lar seg gjøre, og om mulig gi pasientene en riktig diagnose, et grunnleggende ønske hos enhver behandler. Men i møte med dette reises også spørsmålet om betydningen av en diagnose. For er diagnostiseringen her så viktig? Er det avgjørende at det settes en merkelapp og at pasienten får en symptomdiagnose, om det ikke finnes en klar årsak og et godt beskrevet behandlingsopplegg?

Innledningsvis var jeg kort innom momenter for viktigheten av å sette en tidlig diagnose. Men spørsmålet om man i det hele tatt bør sette en diagnose er et omstridt tema og reiser en heftig debatt med svært ulike meninger. Ved å sette en tidlig diagnose er faren for feildiagnostisering større. En tidlig diagnose er også vanskelig når symptomene fremstår så uspesifikke og når det foreligger så få entydige kriterier.

Hva er så pasienten mest tjent med?

Både NICE guidelines og Carruthers med medarbeidere støtter synet på en tidlig diagnose av CFS/ME (5, 6).

Canadiske retningslinjer for diagnostisering og behandling av fibromyalgi uttaler seg også i samme retning. De mener at ved å sette en tidlig diagnose vil en unngå unødvendige, langtrukne og dyre undersøkelser. En tidlig diagnose retter fokus mot behandling, forbedrer eller opprettholder funksjonen og virkeliggjør optimal helse. Det vil også skape færre legebesøk og færre henvisninger til spesialister, noe som også er nyttig sett i et kostnadseffektivt perspektiv. Utsetting av diagnostiseringen skaper bare unødige kostnader og negative helseeffekter. Vi trenger økt kunnskap og mer utdanning på feltet, slik at helsevesenet kan diagnostisere og behandle fibromyalgipasienter bedre og mer effektivt (19).

Sosial og helsedirektoratet hevder i sin rapport om CFS/ME at en *”tidlig diagnose kan være avgjørende for en hensiktsmessig tilnærming ved utredning og håndtering av sykdommen”* (4).

Så mener noen at en CFS/ME-diagnose kan gi negative følger ved at det oppmuntrer pasienten til å identifisere seg med det å være syk og innta offerrollen. Det kan føre til en forsterket symptomfokusering som kan gi kroniske følger, en pessimistisk sykdomsforståelse

som resulterer i en selvoppfyllende profeti (8). En studie i England (40) viste at de som var merket med diagnosen CFS/ME fikk et verre sykdomsforløp enn de som fikk diagnosen fibromyalgi eller post-viral utmattelse.

Andre argumenterer med at ved å få en diagnose setter man en stopper for usikkerheten en ukjent tilstand bringer med seg. En diagnose kan bringe lettelse og trygghet, det kan opprettholde selvfølelsen og beskytte en fra skyldfølelse og stigma. Det kan føre til aksept og forståelse hos folk rundt en. Videre kan diagnosen bidra til å forme vegen videre til behandling og gi økonomiske og sosiale fordeler. Det kan føre pasienten til pasientorganisasjoner som tilbyr informasjon og støtte (8).

Likevel viser studier at allmennleger er usikre på om CFS/ME bør stå som en medisinsk diagnose. Dette påvirker diagnostiseringen, hvor det viser seg at de er tilbakeholdne. Antagelig speiler denne tilbakeholdenheten at det dessverre ikke finnes et godt nok behandlingsopplegg som de kan tilby pasienten når diagnosen er satt. Holdninger om at det antagelig er skadelig å merke pasienter med CFS/ME-diagnosen, og at det kan svekke muligheten for helbredelse, viser seg å være gjeldende hos majoriteten. Frykten for å sette pasienten på et spor som ikke fører noen veg, eller muligheten for å sitte igjen med en selvoppfyllende profeti, stopper mange i diagnostiseringsprosessen. Disse holdningene skiller seg fra holdninger til å diagnostisere depresjon, antagelig fordi allmennleger her føler de kan hjelpe pasienten med konkrete behandlingsmuligheter etter at diagnosen er satt. Så er kanskje mangelen på kunnskap hovdeårsaken til denne unngåelsesadferden når det kommer til diagnosesetting av CFS/ME (5).

Er en diagnose hensiktsmessig?

Er en diagnostisk merkelapp egentlig hensiktsmessig? Jeg tror heller ikke dette spørsmålet har noe fasitsvar. Ved utredning av pasienter er utelukking av alvorlig patologi noe som må stå i sentrum. Kanskje er det å få en bekreftelse på at alvorlige tilstander er utelukket også for mange nok. Fremfor å spørre seg om en diagnose skal settes eller ikke, tror jeg heller at det å se den enkelte pasient bør stå i fokus. Med ulike pasientgrupper, finnes også ulike behov for en diagnose. For noen er en diagnose hensiktsmessig, for andre ikke. For noen er en diagnose avgjørende for å legge bekymringer til side, eller for å åpne muligheten til sosiale støtteordninger. Som tidligere nevnt reises det selvfølgelig her en utfordring, da enkelte diagnoser gir rett til velferdsytelser og andre ikke, noe som kan bidra med å styre

diagnosepraksisen. Andre ønsker bare å vite at det ikke er noe farlig, og kan kanskje også oppleve en diagnose som stigmatiserende.

Norges ME-forening støtter riktignok opp om en biomedisinsk tilnærming til ME (41), og har i sin uttalelse vært klar med sitt standpunkt om at en forutgående infeksjon ligger til grunn i de fleste tilfeller. Andre oppfatter CFS/ME som en mystisk, overveldende, uforklarlig sykdomstilstand, som rammer vilkårlig og som høyst sannsynlig ikke kan helbredes, noe som viser seg å være holdninger både blant sykdomsrammede, ulike støtteorganisasjoner og media.

Så det er kanskje ikke behovet for en diagnose som til syvende og sist driver pasientene. Kanskje er det mer søken etter lettelse, bli forstått og trodd, noe mange leger ikke oppfatter i møte med pasientene. Å finne en diagnose som forklarer symptombildet, kan for mange føre til denne lettelsen, spesielt om diagnosen kan tilskrives en somatisk årsak, fri fra all stigma en psykiatrisk tilstand medfører. En diagnose kan også oppløse den uutholdelige byrden av usikkerhet mange pasienter bærer (8). Men om det viktigste for pasienten er å oppleve å bli sett, trodd og forstått, tror jeg svaret ikke nødvendigvis bare finnes i en diagnose.

Konklusjon

Jeg har i denne oppgaven sett på hvilke kliniske fellestrekk og ulikheter som foreligger ved kronisk utmattelsessyndrom, fibromyalgi og depresjon. Her kommer det frem at noen pasienter viser en tydelig klinisk presentasjon og lar seg lett skjelne fra andre tilstander.

Andre befinner seg mer i en gråsoner, hvor flere diagnoser er treffende. En fasit på om vi her har å gjøre med tre distinkte tilstander eller ikke, kan jeg ut i fra klinikken ikke besvare.

Videre har jeg vært innom aspektet betydningen av en diagnose. En diagnose medfører både fordeler og ulemper. Likevel tyder det på at en tidlig diagnose er viktig, både for muligheten til økonomiske og sosiale fordeler, samt nødvendig for videre valg av behandling. En diagnose medfører også ikke minst støtte og avklaring for pasienten selv.

For å stille en diagnose er diagnostiske kjennetegn og klare symptomtrekk avgjørende. Dette er sykdommer med store fellestrekk, hvor det fremgår flere likheter enn ulikheter, og en diagnostisk test som gir det endelige svaret er manglende. Dette medfører nødvendigvis store utfordringer, og jeg har sett at noen klare retningslinjer eller diagnosekriterier dessverre ikke alltid er tilgjengelig. Det har vært med et dypt hjertesukk at jeg har innsett hvor vanskelig det er å få klarhet i diagnosekriteriene og hva som er typisk for den enkelte lidelsen.

Selv om mange symptomer er overlappende og ikke karakteristisk for en enkelt sykdom, finnes det likevel noen symptomer som står sterkere hos de respektive gruppene, som den ekstremt sterke utmattelsen hos CFS/ME-pasienter, smerter hos fibromyalgi og selvbekreftelse, lav selvfølelse og følelse av skyld hos de deprimerte.

Jeg har vist at symptomene til CFS/ME-diagnosen og fibromyalgi er like på så mye, at mange faktisk også hevder at vi har med samme sykdom å gjøre. De fleste pasientene viser seg å ha begge tilstandene, og muligheten for samme patofysiologi kan ikke utelukkes. Her er skillet med depresjon større, og viktigheten av å skjelne diagnosene også mer avgjørende, da depresjon gir oss flere konkrete behandlingsmuligheter.

Vi må heller ikke glemme at i en klinisk hverdag er det å stille en diagnose mer enn kun ren gjenkjennelsen av klassiske symptomer. Som en dansk psykiatribok beskriver det (36), er bildet ofte veldig komplisert, og kan på mange måter sammenlignes med et puslespill, et diagnostisk puslespill som ikke alltid er like opplagt. Noen ganger savner en enkelte av brikkene for å sette en treffende diagnose, andre ganger sitter legen igjen med mange overflødige brikker, som verken passer perfekt med den diagnosen som i utgangspunktet tegnet seg, eller med andre diagnoser. Diagnostisering er en tilnæringsprosess, hvor

ytterligere tid, nyoppståtte symptomer, pasientadferd, opplysninger fra fortid og fra pårørende, prøver og tester, observasjon av pasienten og utprøving av behandling- som videre bekrefter eller avkrefter hypotesen, er med på å forme det store bildet.

Selv om mye i dag fremdeles er uavklart, vedrørende årsak og behandling av kronisk utmattelsessyndrom og fibromyalgi, tror jeg likevel ikke at vi skal være redde for å sette en diagnose, men å sette en endelig diagnose trenger ikke å være et fasitsvar for alle. Her tror jeg viktigheten av å se den enkelte pasient bør stå i fokus. Noen vil nok tjene på å få en diagnose, andre ikke. Å utelukke alvorlige tilstander må være det sentrale. Så får heller en diagnosesetting være opp til den enkelte kliniker å avgjøre, og ikke minst til hva som høyst sannsynlig tjener pasienten best.

Referanser:

1. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Diagnostisering og behandling av kronisk utmattelsessyndrom/ myalgisk encefalopati (CFS/ME). Rapport fra Kunnskapssenteret nr. 9/2006.
2. Duffy FH, McAnulty GB, McCreary MC et al. EEG spectral coherence data distinguish chronic fatigue syndrome patients from healthy controls and depressed patients- A case control study. *BMC Neurology* 2011; 11:82.
3. 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(12): 953-9.
4. Sosial- og helsetjenester til pasienter med kronisk utmattelsessyndrom/myalgisk encefalopati (CFS/ME) - Utfordringer og tiltak. Sosial- og helsedirektoratet, 2007.
5. Chew-Graham C, Dowrick C, Wearden A et al. Making the diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalitis in primary care: a qualitative study. *BMC Family Practice* 2010; 11:16.
6. Carruthers B, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003; 11(1).
7. BestPractice. Chronic fatigue syndrome, 2013.
<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/277/basics/definition.html>
8. Huibers, MJH, Wessely, S. The act of diagnosis: pros and cons of labeling chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine* 2006; 36(7): 895-900.
9. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al. Myalgisk encefalomyelitt: Internasjonale konsensuskriterier, 2011.

10. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Diagnosekriterier for kronisk utmattelsessyndrom. Notat fra Kunnskapssenteret, 2011.
11. Wyller VB, Bjørneklett A, Brubakk O et al. Kronisk utmattelsessyndrom – en gjennomgang av det vitenskapelige grunnlaget for behandling. Utposten nr. 2, 2007.
12. Russell IJ. Neurochemical pathogenesis of fibromyalgia syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1996; 1(1&2): 61-92.
13. Goldenberg DL, Simms RW, Geiger A et al. High frequency of fibromyalgia in patients with chronic fatigue seen in a primary care practice. *Arth Rheum* 1990; 33(3): 381-387.
14. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al. Chronic Fatigue Syndrome: A Working Case Definition. *Ann Intern Med* 1988; 108:387-389.
15. Lippestad JW, Kurtze N, Bjerkan AM. Rapport; Status for helse- og omsorgstilbudet til pasienter med CFS/ME i Norge. SINTEF Teknologi og samfunn. Helsetjenesteforskning, 2011.
16. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 1990; 33(2).
17. UpToDate. Clinical manifestations and diagnosis of fibromyalgia in adults, 2013. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-fibromyalgia-in-adults>
18. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research* 2010; 62(5): 600-610.
19. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL et al. Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome. BestPractice, 2012. http://www.canadianpainsociety.ca/pdf/Fibromyalgia_Guidelines_2012.pdf

20. BestPractice. Fibromyalgia Classification, 2013.
<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/187/basics/classification.html>
21. Rehm SE, Koroschetz J, Gockel U et al. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49 (6): 1146-52.
22. Orellana C, Casado E, Masip M et al. Sexual dysfunction in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2008; 26 (4): 663-6.
23. Roy-Byrne P, Smith WR, Goldberg J et al. Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue. *Psychological Medicine* 2004; 34, 363-368.
24. World Health Organization. Depression is a common illness and people suffering from depression need support and treatment, 2012.
http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/mental_health_day_20121009/en/
25. World Health Organization. Depression.
<http://www.who.int/topics/depression/en/>
26. World Health Organization. Depression.
<http://www.emro.who.int/health-topics/depression/>
27. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Helsedirektoratet, 2009.
28. Fakta om depresjon. Folkehelseinstituttet, 2012.
29. Mitchell AJ, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet* 2009; 374: 609–19.
30. Feiring E. Angst og depresjon underdiagnostiseres. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007; 127:

406.

31. Bjelland I. Angst og depresjon i befolkningen. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124:2258.
32. Jacobsen HB, Stiles TC. Når somatikk og depresjon opptrer sammen – en utfordring for psykologer. Tidsskrift for Norsk Psykologforening 2012; 49(1): 64-68.
33. Dowrick C, Katona C, Peveler R et al. Somatic symptoms and depression: diagnostic confusion and clinical neglect. Br J Gen Pract 2005; 55(520): 829–830.
34. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Effekt og sikkerhet for SSRI og andre nyere antidepressive lege- midler ved depresjon hos voksne. Rapport fra Kunnskapssenteret nr.17/2007.
35. Helsedirektoratet medisinske kodeverk ICD-10. F32 Depressiv episode.
<http://finnkode.kith.no/#|icd10|ICD10SysDel|2599495|flow>
36. Videbech, P, Kjølbye M, Sørensen T et al. Psykiatri En lærebog om voksnes psykiske sykdomme. 4. Utg. København: FADL´s Forlag; 2010.
37. MacMillian HL, Patterson CJS, Wathen CN et al. Screening for depression in primary care: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. Canadian Medical Association Journal 2005; 172(1): 33-35.
38. Carruthers BM, van de Sande MI. Fibromyalgia Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document. Journal of Musculoskeletal Pain 2003; 11(4): 3-107.
39. Katona C, Peveler R, Dowrick C, et al. Pain symptoms in depression: definition and clinical significance. Clin Med. 2005; 5(4): 390–395.
40. Hamilton WT, Gallagher AM, Thomas JM et al. The prognosis of different fatigue diagnostic labels: a longitudinal survey. Family Practice 2005; 22 (4), 383-388.

41. Hva er ME? Norges Myalgisk encefalopati forening.

http://me-foreningen.com/meforeningen/?page_id=292