

Kroniskt trötthetssyndrom finns!

Påverkan på biologiska parametrar kan mätas.

Författare: BIRGITTA EVENGÅRD Docent, överläkare, infektionskliniken, Huddinge sjukhus

ANTHONY L KOMAROFF. Professor, division of general medicine and primary care, department of medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA

(Källa Läkartidningen volym 96 nr 26-27 1999)

Kroniskt trötthetssyndrom är ett tillstånd som karakteriseras av neurokognitiva och somatiska symtom, där trötthet är ett av flera symtom. Tillståndet skall ha varat mer än sex månader och annan medicinsk förklaring skall ha uteslutits. Sedan 1988 finns internationella kriterier. Medelåldern hos de insjuknade är 35-40 år. Prognosen, som vi känner den idag, visar att färre än 10 procent tillfrisknar. De flesta blir dock förbättrade av kognitiv terapi.

Under mer än ett århundrade har begreppet långdragen trötthet och dess orsak debatterats. Den symptomkonstellation som nu inryms under namnet kroniskt trötthetssyndrom (Chronic fatigue syndrome, CFS) fastställdes 1988 vid ett möte på Center for Disease Control i Atlanta, USA [1], och reviderades 1994 av en grupp internationella forskare inom området [2] (Ruta). Syndromet beskrivs i medicinsk litteratur av den amerikanske neurologen Beard 1869, och har troligen ingått i diagnosen neurasteni [3]. Denna diagnos lär vara en av de vanligaste diagnoserna inom medicinen och ingår i klassifikationen ICD-10. Den blev mindre vanlig efter första världskriget och >>dansades ut med charleston>> [4]. Beteckningen myalgiskt encefalomyelitsyndrom har använts, men namnet kroniskt trötthetssyndrom används mer. Varken patienter eller läkare är nöjda med denna beteckning, som lyfter fram ett av många symtom. Det är dessutom ett symtom som lätt får ett löjets skimmer över sig.

De senaste årtiondena har forskningsaktiviteten inom området kroniskt trötthetssyndrom varit särskilt hög [5]. Biologiska mönster som förenar immunförsvar och neurobiologiska mekanismer har börjat skönjas [6]. De senaste fynden talar för en störning i centrala nervsystemet.

Man kan se på detta tillstånd av ohälsa som en modell för en biologisk störning vars orsaker ännu till större delen är okända. Det är möjligt att resultaten kan användas för andra tillstånd av omätbart lidande, så

kallade illness-tillstånd [7]. Behandlingsresultatet idag är till stor del beroende på patient-läkarkontakten [opubl data, 1999]. Här presenteras aktuell kunskap inom detta område med ett integrativt synsätt där kunskap från olika fält förs samman.

Historik och epidemiologi

Det har beskrivits anhopningar av fall av vad som retrospektivt tolkats som kroniskt trötthetssyndrom [8, 9]. Senaste epidemin pågick 1984-88 i delar av Karifonien och Nevada (Lake Tahoe-epidemin) med fler än 400 insjuknade [10]. Idag i Sverige rapporteras enstaka fall. Många namn har använts för att beteckna tillståndet. Namn som postviral trötthet och kronisk mononukleos pekar på ett virus som orsak. I pressen användes tidigare begreppet yuppiesjukan, som lyfter fram ett levnadssätt som orsak. Av rutorna framgår vilka kriterier som ingår respektive vilken provtagning som behöver göras för att fastställa diagnos.

Trötthet är ett mycket vanligt skäl till att man söker läkare. Studier visar att mer än 25 procent av patienter i primärvården som söker allmänläkare på grund av detta symtom, och minst lika många lider av det ute i samhället [11, 12]. Prevalensen kroniskt trötthetssyndrom har i en populationsbaserad studie från nordvästra USA visats vara cirka 0,07-0,2 procent, medan 2-6 procent uppgav kronisk trötthet [13]. Då är inte tillräckligt många av kriterierna uppfyllda, men ingen annan medicinsk förklaring till symtomen finns. En prospektiv fall-kontroll-studie inom primärvården i England visade en prevalens på 0,5 procent när patienter med psykologiska tillstånd uteslutits [14]. Kroniskt trötthetssyndrom utgör alltså endast en liten subpopulation av alla med långdragen trötthet, men tillståndet utgör en ekonomisk belastning på samhället [15].

I vilken utsträckning kroniskt trötthetssyndrom delar symtom med andra syndrom där trötthet ingår som en komponent är ännu ej klarlagt. Likheter med fibromyalgi har påvisats, men dessa patienter har mer smärta och triggerpunkter för smärta [16]. I de flesta hittills publicerade studier utgörs cirka 70 procent av patienterna av kvinnor. I populationsbaserade studier har dock könsfördelningen varit nästan jämn [17, 18]. Alla individer kan drabbas. De som söker sjukvård har högre socio-ekonomisk bakgrund, medan samhällsbaserade studier talar för en högre prevalens bland människor som har sämre socio-ekonomiska villkor [17, 18].

Studier visar att även om patienter med kroniskt trötthetssyndrom uppfyller kriterier för depression, enligt vissa formulär, så är det många som inte uppvisar några tecken på depression eller psykiatrisk sjukdom. Det finns skillnader mellan denna grupp och deprimerade patienter vad gäller exempelvis uppfattning av skuld, självkänsla och självanklagelser. Patienter med kroniskt trötthetssyndrom har mindre av detta [19]. En sammanfattning av litteraturen [20-25] pekar på att det är något

vanligare för patienter att före insjuknandet ha haft minst en period av depression, men de flesta har ej haft det. Nära hälften får en depression åren efter insjuknandet, men återigen - de flesta får det inte.

Är orsaken en infektion ?

Som tidigare nämnts har anhopningar av fall beskrivits. Detta faktum tillsammans med kliniska symtom och en ofta uppgivet influensaliknande början av tillståndet kan tala för att en mikroorganism är inblandad. Vidare finns det immunologiska fynd som talar för en aktivering av immunförsvaret. Som summering kan man dock säga att någon säker koppling mellan infektion och kroniskt trötthetssyndrom inte finns idag.

Förhöjda antikroppstitrar i serum har påvisats mot olika virus, men detta har kommit att tolkas som en polyklonal aktivering av B-celler utan specificitet. Detta utesluter inte möjligheten av att ett virus är inblandat i starten av processen eller att en latent infektion reaktiveras [26-44]. Aktiveringsmarkörer på lymfocyter och en sänkt CD4+/CD8-kvot har påvisats [28, 45, 46]. Ett flertal studier talar för sänkt funktion av natural killer cell-aktiviteten och sänkt aktivering (med mitogen och med specifika antigen) av T-celler [45-49]. Andra tecken på ett aktiverat immunförsvaret finns också, som förhöjda nivåer av cirkulerande immunkomplex och ökad förekomst av olika slags autoantikroppar [50-51].

En intressant, men oprövad, hypotes rörande patogenes vid kroniskt trötthetssyndrom är att kronisk aktivering av immunförsvaret orsakar produktion av cytokiner, som påverkar neurotransmittors funktion och orsakar symtomen. Ökade nivåer av TGF-beta, IL-6 och IL-1-alfa har påvisats hos dessa patienter, liksom ökad nivå av neopterin, en aktiveringsmarkör [52-55]. Interferon kan introducera ett enzym som produceras i leukocyter, 2-5A-syntetas. Ökade nivåer av detta enzym och sänkt cellmetabolism har påvisats hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom [56, 57], vilket talar för en kronisk aktivering av detta system. Kvinnor uppger ofta att symtomen är korrelerade med menstruationscykeln, och en aktuell studie visar att utsöndring av IL-1-beta är påverkad, vilket kan orsakas av förändrad känslighet för estradiol och progesteron [58].

Inga patologiska förändringar har påvisats i muskelbiopsier trots muskelsymtom [59]. Sömnfysiologi har studerats och en skillnad påvisats i sömnstörning mellan patienter med kroniskt trötthetssyndrom, patienter med multipel skleros, och friska försökspersoner [60]. Moldofsky påvisar en likartad sömnstörning hos patienter med fibromyalgi och kroniskt trötthetssyndrom [61]. Sömnstörningar av ospecifik karaktär har också påvisats [62].

Sammanfattningsvis finns det alltså mätbara biologiska parametrar som visar en ökad aktivering av immunförsvaret, en påverkan på könshormoner och både specifika och ospecifika sömnstörningar vid kroniskt trötthetssyndrom.

Påverkan av stress

Att stress har betydelse för detta tillstånd framstår som klart för både läkare och patienter. Stress påverkar också naturförloppet av tillståndet.

Det föreligger en påverkan på den så kallade HPA-axeln (hypotalamus-hypofys-binjurebarken) vid kroniskt trötthetssyndrom [63, 64]. Denna axel är central vid hanterandet av stress. Detta innebär att insöndringen av CRF, corticoreleasing factor, är låg, vilket orsakar låg utsöndring av ACTH, kortikotropin, som i sin tur ger en låg kortisolproduktion i binjurebarken. Låga kortisolnivåer i serum har påvisats [45]. Vid depression är kortisolnivån förhöjd [65]. Hos patienter med posttraumatiskt stresstillstånd finns ofta en hel del av symtomen som ingår i kroniskt trötthetssyndrom, men hos dessa är HPA-axelns fysiologi annorlunda. Låga nivåer av hormoner produceras, förutom då individen påminns om traumat; då ökar insöndringen. Det finns också data som pekar på en påverkan av tillväxthormon [66]. När orkanen Andrew svepte in över sydöstra USA gjordes en studie över dess påverkan på förloppet av kroniskt trötthetssyndrom. Här kunde inflytandet av en akut stressfaktor ses. I de områden där orkanen orsakade mest förödelse hade patienterna mer kliniska symtom [67].

Skillnader finns också vad gäller nivåer av neuropeptider. Substans P finns i ökad mängd i cerebrospinalvätska hos patienter med fibromyalgi, medan normala nivåer uppmätts hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom [68].

I en nyligen genomförd retrospektiv svensk studie visas att antalet infektioner ökar året före insjuknandet, särskilt kvartalet före, jämfört med en kontrollgrupp med personer som haft en livskris vid samma tidpunkt som patienterna insjuknat i kroniskt trötthetssyndrom. Patienterna har också haft fler negativa livshändelser tiden före insjuknandet, jämfört med kontrollgruppen [69].

Vi vet idag att det finns ett gemensamt kemiskt språk för hjärnan, immunförsvaret och det endokrinologiska systemet [6]. Immunsystemet interagerar med det neuroendokrinologiska systemet, och det är troligt att även små immunologiska stimuli kan orsaka påverkan på det endokrina systemet [70].

Sammanfattningsvis vet vi idag att stress påverkar kroniskt trötthetssyndrom, inte bara genom att följa det kliniska tillståndet utan även genom förändringar i nu mätbara biologiska variabler.

Övrig patologi i centrala nervsystemet

Magnetresonanskamera har påvisat förändringar i vita substansen hos patienter. Ofta är subkortikala delar involverade och ibland mer djupliggande strukturer [29, 71]. sådana förändringar representerar troligen områden med inflammation och/eller demyelinering, enligt jämförelser med djurstudier. Undersökningar med SPECT (single photon emission computed tomography) har oftare påvisat patologi, antingen defekter i perfusion eller i cellfunktion, hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom än hos friska kontroller eller hos patienter med depression [72, 73]. Hypoperfusion av hjärnstammen hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom har beskrivits [74], även om invändningar mot dessa fynd har gjorts [75].

Patologiska fynd har nyligen påvisats av såväl det sympatiska som det parasympatiska systemet [76, 77].

Försämrad kognitiv förmåga vid kroniskt trötthetssyndrom har påvisats utan att det kan förklaras av ett psykiatriskt tillstånd [78]. Det verkar som om patienter med kroniskt trötthetssyndrom har störningar i hanteringen av framför allt information [79].

Sammanfattning av patologiska fynd

Det finns således idag objektiva fynd som styrker hypotesen att det är en störning i centrala nervsystemet som utlöser symtomen vid kroniskt trötthetssyndrom. Det existerar en påverkan på nu mätbara biologiska parametrar inom immunförsvaret, det endokrinologiska systemet och centrala nervsystemet. Orsaken/orsakerna är ännu höljda i dunkel. En hypotes bland flera är möjligheten av en kronisk viral encefalit, som startar på en process som leder till kroniskt trötthetssyndrom. Det är känt att virus hos djur [80-81] och hos människor [82-83] kan påverka HPA-axeln, och dysfunktion av hypotalamus kan förklara många av symtomen vid detta tillstånd. Mycket talar för att orsaken kan vara multifaktoriell, där psykologiska faktorer och stress är ingående komponenter av betydelse.

Behandlingsförsök

De flesta patienter är negativa till att ta mediciner - de reagerar med skiftande symtom även på låg dos av framförallt läkemedel som påverkar centrala nervsystemet. De har ofta spontant slutat dricka kaffe eller alkohol, då de får symtom från centrala nervsystemet även vid små mängder. Många försök med farmaka har dock gjorts.

Antidepressiva läkemedel i låg dos har förskrivits i många år. Tricykliska antidepressiva har använts, men ingen utvärdering har gjorts. Serotoninåterupptagshämmare (fluoxetin) har utvärderats och ej visats

ha effekt [84]. Monoaminoxidashämmare har i en liten studie visat sig ha viss positiv effekt [85].

Antiviral medicinering, aciklovir [86], har prövats utan effekt. Ampligen, som är en preparering av RNA och immunmodulerare, har visats ha god effekt på symtom och på objektiva parametrar vid en 26 veckors studie, men uppföljning är ännu ej gjord [87]. Amantadin har prövats, inte för de antivirala egenskaperna utan mer på indikation att hindra återupptag av noradrenalin och dopamin. Detta används för att minska trötthet hos patienter med multipel skleros, men har ej visats ha effekt hos patienter med kroniskt trötthetssyndrom. Även antihistamin, som terfenadin [88], och interferon alfa [89] har använts utan effekt.

Karnitin, som är viktig för den mitokondriella funktionen, har beskrivits ha effekt i en studie [90]. Hög dos intravenöst av gammaglobulin har ej visats ha effekt [91-92]. Låg dos av hydrokortison har prövats, och viss förbättring av symtomen noterades, men biverkan i form av påverkan på binjurefunktionen gör att det ej kan komma i bruk [93].

Behandling och utredning

Kognitiv terapi har prövats i grupp [94-95] utan större effekt. Däremot visar individuell kognitiv behandling goda resultat vid uppföljning efter 1 år [96]. I denna typ av behandling är självhjälp en viktig komponent. Målet är att patienten skall förändra beteende som bidrar till att symtomen vidmakthålls. Även om det inte botar så lindras symtomen.

Att ta hand om patienter med kroniskt trötthetssyndrom innebär att möta välinformerade patienter med krav.

Patienterna är sällan nöjda med det medicinska omhändertagandet. Oftast får de söka flera instanser för att få besked. Ofta möter de oförstående, och ofta söker de sig till alternativa metoder, vilka kan vara kostsamma.

Att etablera förtroende mellan patient och läkare är grundläggande för en god behandling av ett illness-tillstånd. Tillgång till senaste forskningsresultaten för att hålla doktorn >> up to date >> är också viktigt. Dessa patienter >>surfar>> på nätet och känner till det senaste som skrivits om tillståndet. De kan utredas, diagnostiseras och följas inom primärvården, om läkaren är informerad om tillståndet. Efter sex års arbete med dessa patienter finner vi det önskvärt att en myndighet ställde aktuell information till förfogande för behandlande läkare, exempelvis i form av en hemsida. Den kunde skötas av en person med ansvar att följa den internationella utvecklingen på området.

En noggrann klinisk undersökning och ett noggrant anamnesupptagande vid första besöket är viktigt. Denna bör innehålla också eventuella psykologiska potentiella trauman. Första besöket bör få ta tid, helst en

timme, och uppföljande besök 30 minuter. Olika konsulter kan behöva anlitas. En form av kontrakt bör etableras där läkare och patient tillsammans diskuterar upplägget, och sedan tillsammans sätter punkt för för fortsatt provtagning och konsulterande. Vid första besöket kompletteras provtagning enligt lista och anamnes. Om diagnosen kroniskt trötthetssyndrom ställs så skall information ges om senaste rönen. Detta bör inkludera genomgång av eventuella utlösande händelser, som infektion hos en predisponerad individ (genetiskt eller genom livsmönster), och faktorer som kan underhålla en sådan process bör penetreras. Kognitiv terapi bör föreslås om det finns tillgängligt, gärna med beteendevetare ock psykolog i ett program.

Erfarenhet från arbete med dessa patienter talar för att ett liv med ett rutinartat mönster är att rekommendera, med arbete, vila, sömn och fysisk aktivitet enligt visst schema där den fysiska aktiviteten sakta utökas. Läkaren bör påpeka att även ett långsamt utökande av fysisk aktivitet kan göra att symtomen förvärras initialt, men att detta inte är något farligt och att det är övergående. Det är viktigt att patienten inte fastnar i en sjukroll när denna diagnos ges. Många upplever det dock som en lättnad att få en överskrift till sitt lidande, och det är i hög grad kvaliteten i patient - läkarkontakten som sedan bestämmer förloppet.

Dålig prognos för fullt tillfrisknande

Sedan den nu använda definitionen introducerades 1994 har ingen längre uppföljningsstudie gjorts. En systematisk genomgång av studier har däremot gjorts [97], och dessa visar på att <10 procent av patienterna tillfrisknar helt. Riskfaktorer för en sämre prognos verkar vara högre ålder, om patienten har en annan åkomma och om patienten är övertygad om att tillståndet orsakas av en fysisk faktor.

De flesta blir bättre men det kan ta tid. Vi har ännu inga säkra data om prognosen i Sverige men en studie pågår.

Sammanfattningsvis är kroniskt trötthetssyndrom ett tillstånd som existerar - patienterna finns - men genesen och det patofysiologiska förloppet är ännu inte klarlagda [98].

Det är säkert så att orsaken är mångfacetterad, och kanske kommer förklaringen först tillsammans med en förändrad syn på ohälsa och sjukdom.

Referenser: **2.** Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953-9. **5.** Evengård B, Schacterle RS, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome; new insights and old ignorance. *J Int Med.* Under publ. **7.** Evengård B, Sachs L. CFS-tillståndet med de tusen namnen. >>Den trötta nomaden>> - en modern epidemi? *Läkartidningen* 1994; 91: 4001-5. **11.** Wessely S. The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiological reviews* 1995; 17: 139-51. **13.** Buchwald D, Umali P,

Umali J, Kith P, Pearlman T, Komaroff AL. Chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Ann Intern Med* 1995; 123:81-8. **14.** Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D, The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997; 9: 1449-55. **19.** Powell R, Dolan R, Wessely S. Attributions of self-esteem in depression and chronic fatigue syndromes. *J Psychosom Res* 1990; 34:665-73. **24.** Pepper CM, Krupp LB, Freidberg F, Doscher C, Coyle PK, A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, Multiple sclerosis, and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5:200-5. **28.** Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA, Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991; 338:707-12. **46.** Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA, Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1403-10. **64.** Demitrack MA, Crofford LJ, Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840:684-97. **65.** Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM et al. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 1995; 35:283-9. **67.** Lutgendorf SK, Antoni MH, Ironson G, Fletcher MA, Penedo F, Baum A et al. Physical symptoms of chronic fatigue syndrome are exacerbated by the stress of hurricane Andrew. *Psychosom Med* 1995; 57:310-23. **68.** Evengård B, Eneroth P, Nilsson CG, Lindh G, Lindqvist L, Fredriksson S et al. Chronic fatigue syndrome differs from fibromyalgia. No evidence for elevation of Substance P in patients with chronic fatigue syndrome. *Pain* 1998; 78(3):153-5. **69.** Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, Evengård B. Critical events, infections and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS) *Psychosom Med. Under publ.* **72.** Schwartz RB, Komaroff AL, Garada BM, Gleit M, Doolittle TH, Bates DW, et al. SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major unipolar depression. *Am J Roentgenol* 1994; 162:943-51. **78.** DeLuca J, Johnson SK, Ellis SP, Natelson BH, Cognitive functioning is impaired in patients with chronic fatigue syndrome devoid of psychiatric disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62:151-5. **84.** Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Zitman FG, Vreden SGS, Hoofs MPE, Fennis JFM et al. Randomised, double-blind, placebocontrolled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1996; 347:858-61. **93.** McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, Demitrack M, Sharma G, Deloria M et al. Lowdose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 1998; 28:1061-6. **96.** Sharpe M, Hawton K, Simkin S, Surawy C, Hackman A, Klimas N et al. Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ* 1996; 312:22-6.

En fullständig referenslista kan erhållas från Birgitta Evengård, infektionskliniken, Huddinge sjukhus, 141 86 Huddinge.