

INTRODUKSJON

I Norge finnes det ingen godkjente indikasjoner for medikamentell behandling av CFS/ME. Likevel er det etter hvert gjort mye forskning, og en del behandlingsstrategier peker seg ut som lovende, selv om det bare i få tilfeller ligger store randomiserte dobbelt blindede studier til grunn. Både gjennom min private spesialistpraksis med hovedvekt på CFS/ME, og ved å være faglig ansvarlig lege ved Røysumtunets avdeling for svært alvorlig CFS/ME, har jeg etter hvert høstet betydelig erfaring med behandling med et knippe vitaminer, mineraler og medikamenter. Jeg valgte dem i utgangspunktet ut ifra at det foreligger lovende studier og at det dreier seg om lavtoksiske eller lavt doserte substanser som har god dokumentert sikkerhet og få bivirkninger. I Norge finnes det ut ifra lovverket rom for at leger kan prøve ut medikamenter utenom godkjente indikasjoner dersom det er medikamenter som har markedsføringsstillatelse, som regnes som trygge og der det er et begrunnet håp om at de vil ha effekt. Særlig vil en slik praksis kunne begrunnes der det ikke er noen andre alternativer og pasienten har en alvorlig lidelse, som ved CFS/ME. For ordens skyld tok jeg kontakt med Helsetilsynet før vi lanserte våre behandlingsstrategier, og informerte dem om hovedtrekkene. Jeg fikk en avventende holdning til svar, men man sa heller ikke nei, hvilket vi har valgt å tolke som grønt lys for at vi kunne gå i gang med å høste kliniske erfaringer. Det må understrekes at det vi gjør ikke er formell forskning eller klinisk utprøving. Det er et forsøk på å finne en strategi for medikamentell behandling av en alvorlig sykdom der pasienten ofte går år etter år uten å bli bedre, selv med maksimal aktivitetsavpassing.

Vi har erfart at det ofte er når vi kombinerer ulike vitaminer, mineraler og medikamenter vi oppnår bedring, at det kan observeres en synergieffekt. Vår strategi er å introdusere behandlingen i fire steg; de to første består av vitaminer og mineraler, deretter lavdose naltrekson (LDN) og til slutt aripiprazol (Abilify). Hvert steg startes opp med to måneders mellomrom. Ved effekt legger pasienten til medikasjonen på neste punkt, ved manglende effekt avsluttes medikasjonen på foregående punkt og erstattes av medikasjonen under neste punkt. En slik stegvis tilnærming er valgt for å kunne skille effekter og bivirkninger av de enkelte substansene, noe som ville være vanskelig dersom alt ble startet på en gang. Risikoen for bivirkninger og lav compliance ville også være betydelig høyere. Det må understrekes at vår nåværende strategi ikke er hugget i stein, men stadig vil endre seg ettersom det kommer ny forskning og vi høster kliniske erfaringer.

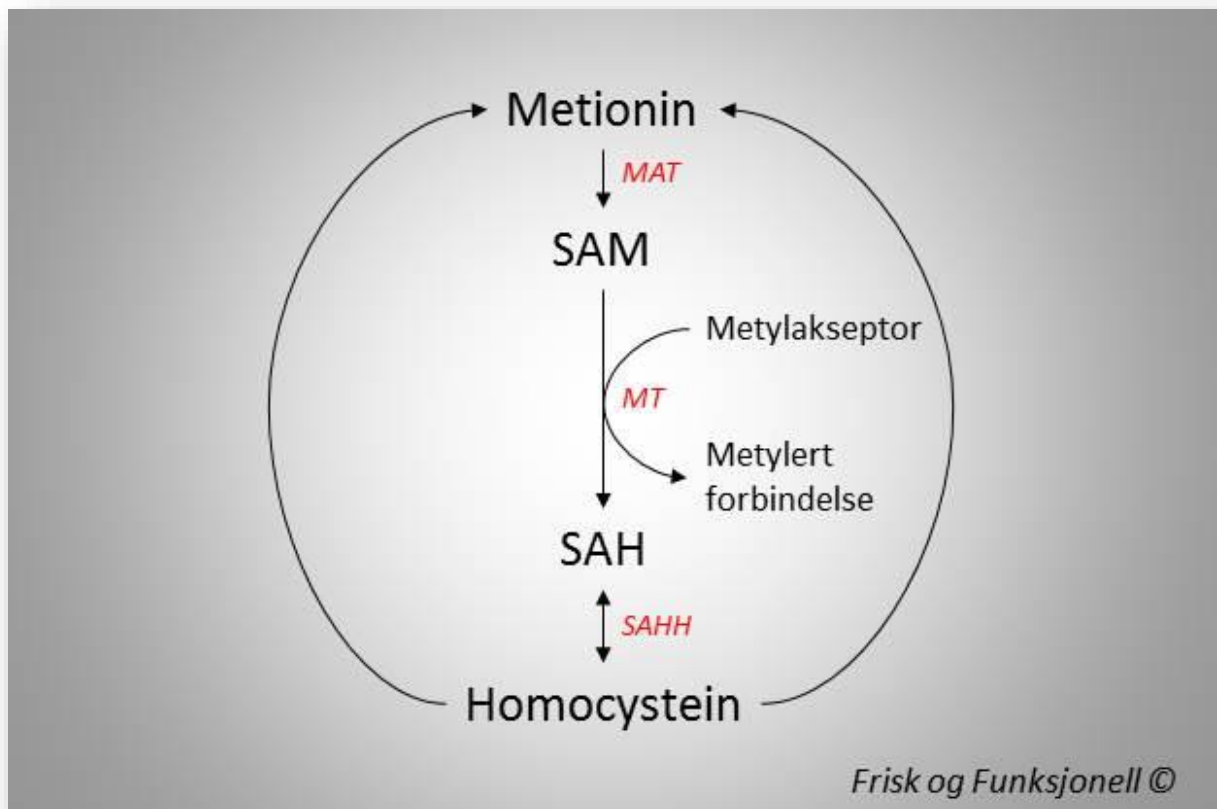
VITAMINER OG MINERALER

Flere vitaminer og mineraler bør startes opp samtidig, først og fremst fordi vi har erfart at det er en forutsetning for en god og vedvarende effekt. I den innledende fasen står høydose thiamin sentralt, og begrunnelsen for denne behandlingen er det komplisert å forklare. Sentrale mekanismer for hvordan CFS/ME oppstår og opprettholdes berøres, og det er derfor naturlig å legge mest vekt på disse. Vi vil starte med å beskrive noen av de grunnleggende metyleringsreaksjonene som er forbundet med syntese og transformasjon av visse aminosyrer, men også ferdige proteiner og DNA.

Metyleringsreaksjoner

Vegard Lysne har på nettsiden Frisk og Funksjonell laget en god oversikt, som jeg her refererer et utdrag av (1). Han beskriver metyleringsreaksjoner som overføring av enkarbonenheter, nærmere bestemt metylgrupper, fra en metyldonor til en metylakseptor. Disse reaksjonene katalyseres av ulike metyltransferaser, og er involvert i en lang rekke prosesser i kroppen, både i syntesen av nye molekyler som eksempelvis kreatin og kolin, men også i bearbeiding av ferdige molekyler som proteiner og DNA. Den primære metyldonoren i kroppen er en aktivert form for aminosyren metionin som har fått navnet S-adenosylmetionin (SAM)(2). SAM produseres ved påkobling av en adenosylgruppe som kommer fra energimolekylet ATP ved hjelp av enzymet metionin

adenosyltransferase (MAT) (3). Under metyleringsreaksjonen, når SAM gir fra seg en metylgruppe, blir det dannet S-adenosylhomocystein (SAH) (4). SAH er en effektiv hemmer av de fleste metyleringsreaksjoner (5), så for å opprettholde kapasiteten til å drive disse reaksjonene må SAH fjernes. Dette skjer i en reversibel reaksjon ved hjelp av enzymet SAH hydrolase (SAHH), som fjerner adenosylgruppen og gjør at vi sitter igjen med aminosyren homocystein (6). Overordnet kalles dette metyleringssyklus, og er illustrert i figur 1.



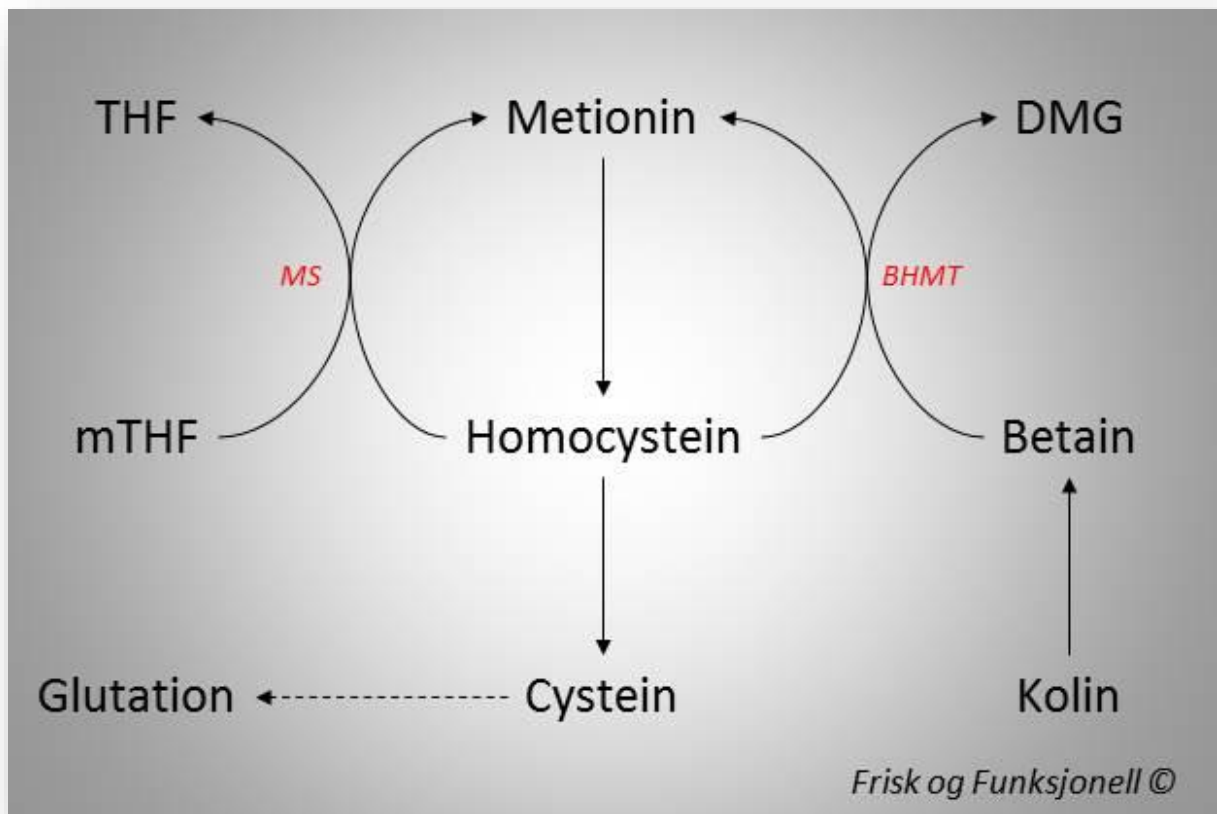
Figur 1. Oversikt over de sentrale reaksjonene i metyleringssyklus. Metionin aktiveres til den universelle metyldonoren SAM ved hjelp av Metionin Adenosyltransferase (MAT). Deretter brukes SAM som metyldonor i en lang rekke metyleringsreaksjoner katalysert av ulike metyltransferaser (MT). Produktet SAH omdannes til homocystein ved hjelp av enzymet SAH Hydrolase (SAHH).

Metyleringsreaksjoner er viktige prosesser, og cellenes evne til å drive disse kan refereres til som vår metyleringskapasitet, metyleringspotensiale eller metyleringsstatus. Det er ofte vanlig å benytte forholdet mellom SAM og SAH som en indikator på dette (7).

Homocysteinmetabolismen

Det endelige produktet i metyleringssyklus er altså homocystein, som dannes i en reversibel hydrolytisk reaksjon katalysert av SAH hydrolase. I utgangspunktet går denne reaksjonen i favør av SAH-syntese, men ettersom vi har flere metabolske veier som sørger for fjerning av homocystein, drives reaksjonen mot produksjon av homocystein (8). Homocystein bearbeides videre via to forskjellige metabolske veier, som begge er knyttet til faktorer i kostholdet. For det første kan den remetyleres til metionin, noe som kan skje via to forskjellige enzymer. Det ene enzymet er Metionin Syntase (MS), som bruker B-vitaminene folat og B12 som koenzymer. Det andre enzymet Betain-Homocystein Metyltransferase (BHMT) er koblet til kolinmetabolismen (9)(10). Inntaket av folat (11) og kolin (12) er derfor av betydning. Den andre metabolske veien er en irreversibel nedbrytning

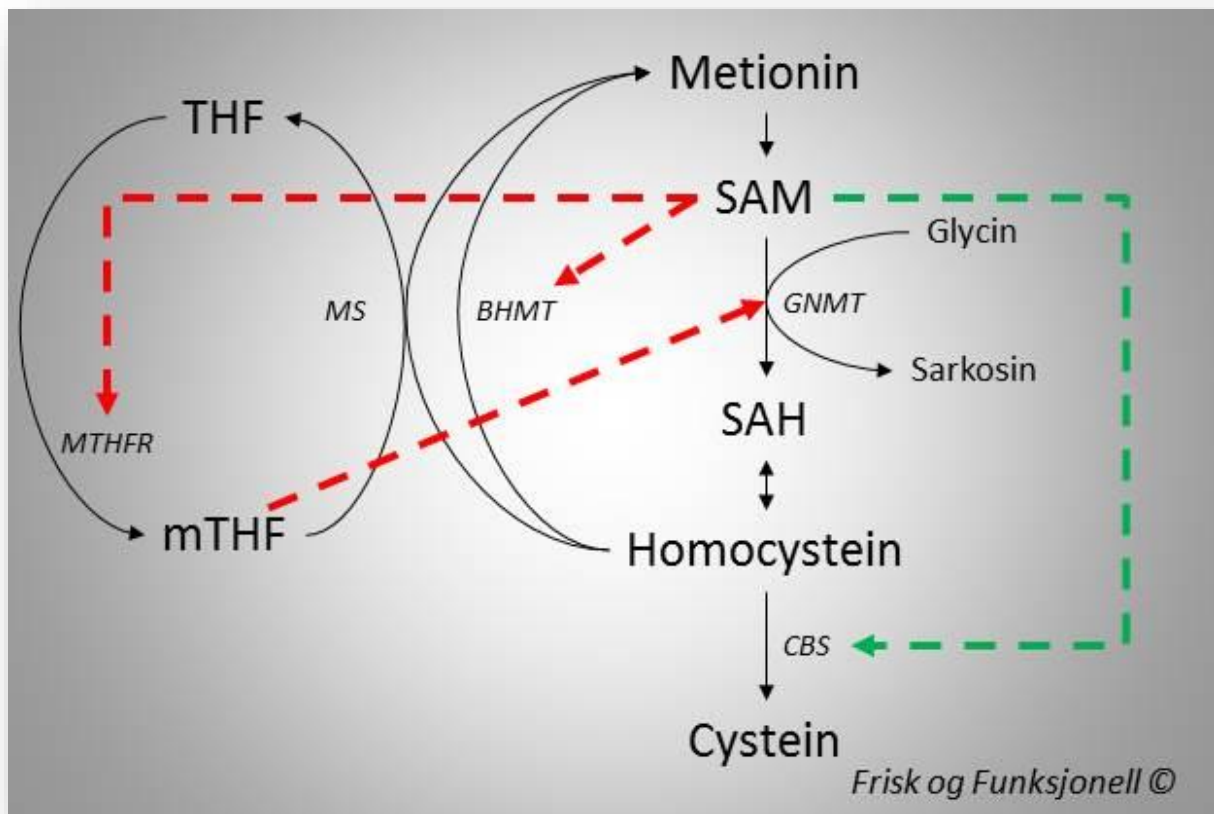
gjennom transsulfurering, som er avhengig av vitamin B6. Transsulfureringsveien leder til produksjon av aminosyren cystein, som er den begrensende faktoren i produksjonen av vår viktigste intracellulære antioksidant, glutation (13). Andre næringsstoffer som jern, sink og vitamin B2 inngår også som kofaktorer for sentrale enzymer i homocysteinmetabolismen. Disse metabolske veiene er oppsummert i figur 2.



Figur 2. Homocystein kan metaboliseres på tre ulike måter. Remetylering til metionin skjer enten gjennom Betain-Homocystein Metyltransferase (BHMT), som er knyttet til kolinmetabolismen, eller gjennom Metylin Syntase (MS), som er koblet til folatmetabolismen. Irreversibel nedbrytning gjennom transsulfureringsveien gir til slutt cystein, som er en viktig bestanddel i antioksidanten glutation.

Reguleringen av disse metabolske veiene er sentral fordi de legger til rette for nydanning av SAM, men også fordi de regulerer nivåene av homocystein og dermed også av SAH (14). Å opprettholde metyleringskapasitet er viktig for å kontrollere de mange metyleringsreaksjonene vi finner i kroppen. Derfor må de viktigste enzymene i dette metabolske nettverket av reaksjoner reguleres nøye. SAM er et sentralt molekyl som bidrar til å regulere homocysteinmetabolismen (15). Økte nivåer av SAM nedregulerer nemlig begge remetyleringsveiene, slik at produksjonen av nytt SAM bremses. BHMT-reaksjonen hemmes direkte ved binding av SAM (16), mens hemmingen av metionin syntase er indirekte ved at enzymet som produserer metyldonoren metyltetrahydrofolat (THF), Metyltetrahydrofolat reduktase (MTHFR), hemmes (17). I tillegg til dette øker SAM nedbrytningen av homocystein gjennom å aktivere transsulfureringsveien (18). På denne måten reguleres nivåene av SAM og SAH, slik at metyleringskapasiteten opprettholdes. Men det stopper ikke der. Glycin N-Metyltransferase (GNMT) er et viktig enzym som bruker SAM til å metylere aminosyren glycin til sarkosin (19). Sarkosin i seg selv har ingen fysiologisk funksjon, og overskudd skiller ut i urinen. På denne måten kan vi kvitte oss med overflødig metylgrupper gjennom produksjon og utskillelse av sarkosin (20). GNMT nedreguleres av mTHF, og produksjonen av mTHF er som allerede nevnt regulert

av SAM. Når SAM øker vil vi altså produsere mindre mTHF, og dermed aktiveres GNMT slik at vi blir kvitt overflødig SAM. Motsatt vil reduserte nivåer av SAM øke produksjonen av mTHF, som igjen vil hemme GNMT og dermed spare SAM til de mer viktige metyleringsreaksjonene. Disse mekanismene er oppsummert i figur 3, der de røde pilene representerer nedregulering og den grønne pilen representerer oppregulering.



Figur 3. Reguleringen av metyleringssyklus er kompleks. SAM spiller en viktig rolle ved å hemme de to remetyleringsveiene. BHMT hemmes direkte ved binding av SAM, mens MS hemmes indirekte ved at SAM hemmer enzymet Metylentetrahydrofolat Reduktase (MTHFR) som produserer metyldonoren mTHF. SAM aktiverer også det første enzymet i transsulfureringsveien, Cystathionine Beta-Syntase (CBS). mTHF hemmer Glycin N-metyltransferase, som er et enzym som har som funksjon å bruke opp overflødig metylgrupper.

Oksidativt og reduktivt stress er også involvert i reguleringen av metyleringssyklus. Økt oksidativt stress vil hemme remetyleringsveiene(21) (22) og aktivere transsulfureringsveien (13), noe som er viktig for å produsere mer glutation, en sentral antioksidant i den menneskelige organisme. Reduktivt stress virker i motsatt retning. Gjennom disse mekanismene reguleres metyleringssyklus og homocysteinmetabolismen for å tilpasse seg behovet for metylering, og ikke minst kan vi dermed også tilpasse oss et variabelt inntak av metylgrupper fra kostholdet i form av metionin og kolin. Forstyrrelser i reguleringen av metyleringssyklus og/eller homocysteinmetabolismen kan føre til en opphopning av homocystein i blodet. Dette kan skyldes genetiske forhold som mutasjoner i sentrale enzymer, eller mangler på sentrale næringsstoffer som folat, B12, B6, kolin eller protein. Forhøyede nivåer av homocystein, hyperhomocysteinemi, er etablert som en uavhengig risikofaktor for hjertesykdom (23). Til tross for dette har det å redusere nivåene av homocystein foreløpig ikke vært vellykket i forebyggingen av disse sykdommene. En oversiktsartikkel fra 2013 understreker at forhøyede homocysteinnivåer først og fremst er en markør for underliggende patologiske mekanismer,

og at det å finne ut hva som har forårsaket forstyrrelsen i utgangspunktet er sentralt for å kunne behandle den enkelte pasient (24). I tillegg til hjertesykdom er hyperhomocysteinemi satt i sammenheng med en rekke andre lidelser som eksempelvis nevralførdefekter (25), insulinresistens (26), beinskjørhet (27), og Alzheimers/demens (28). Oppsummert er metyleringsreaksjoner sentrale prosesser som innebærer overføring av metylgrupper mellom ulike molekyler. Dette er viktig for produksjon og modifikasjon av en rekke molekyler. Den primære metyldonoren heter SAM, og produseres fra aminosyren metionin. Gjennom metyleringsreaksjonene får vi til slutt dannet homocystein, og forhøyede nivåer av denne er en risikofaktor for hjertesykdom og en rekke andre tilstander. Metyleringssyklus og homocysteinmetabolismen er nøye regulert, og forstyrrelser kan skyldes genetiske eller miljømessige faktorer som kosthold eller oksidativt/reduktivt stress.

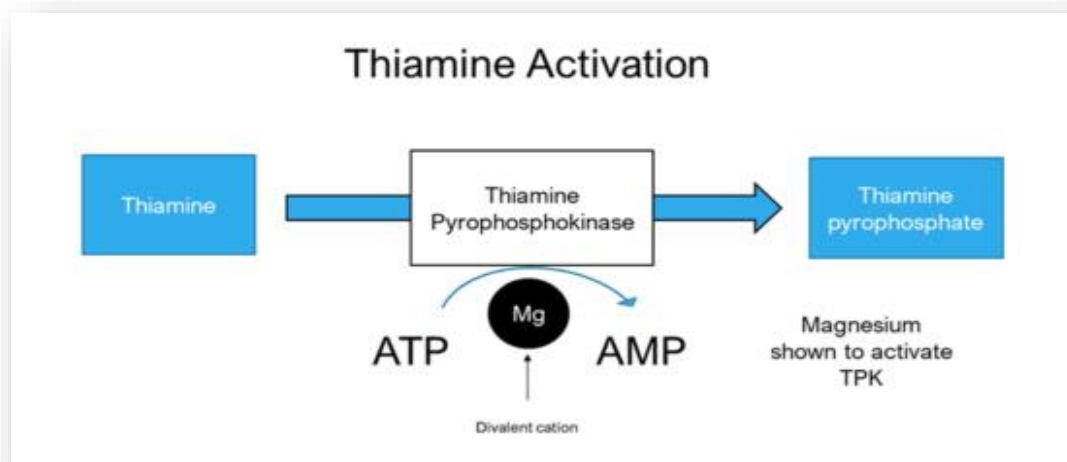
BEHANDLINGSSTEGENE

STEG 1

Høydose thiaminbehandling

STUDIER: Det er gjort flere studier som dokumenterer effekt (29), blant annet også i Danmark ved Bagers forskergruppe (30). De gjennomførte en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert crossover-studie på pasienter som hadde fatigue ved IBD (irritert tarmsyndrom). Pasientene ble tildelt enten 1) høydose oral thiamin i 4 uker, 4 uker pause, 4 uker med oralt placebo eller 2) oralt placebo for 4 uker, 4 uker pause, 4 uker med høydose oralt tiamin. Førsti pasienter ble registrert mellom november 2018 og oktober 2019. Crossover-analyse viste en gjennomsnittlig reduksjon på 4,5 poeng (95 % KI 2,6-6,2) i tretthet målt med *The Inflammatory Bowel Disease-Fatigue Questionnaire* etter thiamin sammenlignet med en gjennomsnittlig økning på 0,75 poeng (95 % KI -1,3-2,8; $P = 0,0003$) etter placebo. Videre viste 55 % av gruppe 1 og 75 % av gruppe 2 en forbedring ≥ 3 poeng mens de fikk tiamin, sammenlignet med 25 % av gruppe 1 og 35 % av gruppe 2 mens de fikk placebo. Vurdering: Studien har relativt få deltakere, og må betraktes som en pilotstudie, det må gjøres en større studie for å bekrefte funnene. Selv om studien ble gjennomført på fatigue ved IBD, har nesten alle CFS/ME pasienter grader av inflammasjon i tarmen og en forstyrret tarmflora (dysbiose) (31), og vi antar at mekanismene bak utmattelsen kan være den samme. Vi har behandlet mange av våre pasienter med høydose thiamin, og våre funn er sammenfallende; vi har sett at et flertall av pasientene får en positiv effekt dersom de samtidig tar de andre substansene som er nevnt under.

MEKANISMER:



Figur 4 Magnesium er en viktig kofaktor for dannelse av thiamin pyrofosfat.

Thiamin fraktes inn i cellen via transportproteiner. Der aktiveres det til thiamin pyrophosphate (TPP) ved hjelp av enzymet thiamin pyrophosphate kinase. Tilstrekkelige mengder av magnesium må være tilstede, fordi magnesium fungerer som et co-enzym (32). Den metabolsk aktive formen TPP utgjør 80 % av total thiamin i kroppen. TPP er en essensiell kofaktor i flere enzymkomplekser involvert i oksidativ dekarboksylering, slik som metabolisme av glukose og forgrenede aminosyrer (33). Det mest følsomme enzymkomplekset for thiaminmangel ser ut til å være alfa-ketoglutaratdehydrogenase. Den reduserte aktiviteten til dette enzymkomplekset kan raskt føre til redusert ATP-syntese, oksidativ skade og til slutt celledød (34). TPP metaboliseres videre ved å bli redusert ved hjelp av glutation. Magnesium og glutation er det derfor viktig å ha nok av for å få thiamin til å virke som det skal. En engelsk studie, viser at CFS/ME-syke ligger lavt på magnesium (3). En forskergruppe ved Cornell University i USA fant at CFS/ME-syke hadde 36 % mindre glutation i hjernen enn kontrollgruppen. De klarte å korrigere denne forskjellen ved å tilføre 2000 mg N-Acetyl Cystein (NAC) daglig (35). Som vist i figur 2 er cystein en viktig bestanddel av glutation. Det er også vist at tilførsel av NAC reduserer nivået av laktat, og gruppen ved Cornell har nå en pågående studie der de ser på effekten av ulike doser av NAC. På nettsiden heathrising.org finnes en god oversiktsartikkel om sammenhengen mellom NAC og CFS/ME (36). I Norge har forskergruppen til Fluge og Mella funnet at CFS/ME-pasienter har en lavere aktivitet i enzymet pyruvat dehydrogenase, som blant annet er avgjørende for å få nedbrutt viktige aminosyrer via Krebs/sitronsyresyklus (37). Thiamin er ko-faktor for pyruvat dehydrogenase, og en relativ mangel kan være en av forklaringene på den nedsatte funksjonen. Dette fører til økt bruk av alternative, anaerobe måter å skaffe energi på, og dermed økte mengder laktat i kroppen. Økte mengder laktat i muskulatur fører til at den oppleves som stiv, øm og med nedsatt kraft, slik den også kan oppleves av friske personer som har fått melkesyre i muskulaturen etter å ha brutt den anaerobe terskelen. Ved å være med på å fjerne laktat vil aktivert thiamin (TPP) bidra til å bedre denne situasjonen.

Det er også funnet at infeksjoner kan blokkere enzymet alfa-ketoglutarate dehydrogenase (OGDH). Enzymet er med på å binde thiamin i kroppen. Det foreligger teorier om at når CFS/ME utløses av infeksjon kan dette blant annet henge sammen med en defekt i OGDHs funksjon; pasienten kan ha normale nivåer av thiamin, men klarer ikke å nyttiggjøre seg det. Ved å tilføre høye doser av thiamin, virker det som om kroppen klarer å komme seg forbi dette og opprettholde energimetabolismen (38). Tilstrekkelig tilførsel av kalium er også viktig ved høydose thiamin-behandling. Det har vært observert at personer som i utgangspunktet hadde kaliumverdier i øvre sjikt, har fått verdier under normalområdet etter et par uker med 200-300 mg daglig tilførsel av thiamin (39). I sine retningslinjer for behandling av CFS/ME foreslår Royal College of Physicians at for hver 250 mg thiamin bør det tilsettes 4 mg vitamin B2, 50 mg vitamin B6, 60 mg B3, 500 mg vitamin C, 60-180 mekv. kalium, 10-40 mmol/L fosfat og 10-30 mekv. magnesium (40). Det er viktig at alle disse tilskuddene blir startet opp samtidig med thiaminbehandlingen fordi en mangel på disse kan gi alvorlige bivirkninger (40). Noen behandlere har brukt s-Gamma GT (et leverenzym som indikerer leverskade eller stase når det er forhøyet) for å monitorere om pasienten har høyt nok glutation-nivå under pågående thiamin-behandling. Ved stigende GT er det behov for mer støtte, i vår situasjon tilført via NAC. Jo høyere tall, jo mer støtte trenger en der (39).

Bager lanserer en teori om dysfunksjon i thiamintransport fra blod til mitokondrier. Ved å tilføre høye doser thiamin tenker man at gradienten blir så høy at det tilkommer en passiv diffusjon av thiamin til cellene og mitokondriene. Følgelig kan karbohydratmetabolismen bedres eller normaliseres.

Thiamineksperten Derrick Lonsdale har også lansert en alternativ hypotese. Han mener at ved CFS/ME har det intracellulære nivået av thiamin vært lavt så lenge at de enzymene som bruker thiamin som kofaktor har fått en kronisk dårligere funksjon. Behandlingen består i å tilføre thiamin i så høye doser at enzymene stimuleres tilbake til normal funksjon. Lonsdale erkjenner imidlertid at det gjenstår å validere denne hypotesen gjennom forskning. I 2013 fant Özdemir et al. at høydose thiamin hemmet tre karbonsyreanhydraseisoenzymer nesten like godt som acetazolamid (Diamox) (41). I 2021 påviste

Vatsalya et al. at høydose thiamin demper den pro-inflammatoriske Th17-medierte kaskaden som antas å spille en rolle i COVID-19-cytokinstormen, muligens mediert av reduksjoner i hypoksi-induserende faktor 1. Man ser da en bedret aerob cellulær respirasjon og laktatclearance gjennom Bohr-effekten (økningen av oksygenfrigjøring fra hemoglobin som skjer i de små blodårene – mikrosirkulasjonen når blodet blir surt i forbindelse med CO₂-opptak) (42). En studie fra 2020 fant tegn på mulig intrakraniell hypertensjon hos 83 % av 205 personer med ME/CFS som fikk utført en MR. Høydose thiamin er vist å redusere intrakraniell hypertensjon og/eller ventral hjernestammekompresjon, å øke blodstrømmen til hjernen (43). Lonsdale tenker at å ta høydose tiamin er mye som å ta acetazolamid, men uten mange av de bekymringsfulle bivirkningene. Når thiamin hemmer karbonsyreanhydrase-isoenzymer, produseres økt mengde karbondioksid, noe som fører til økt blodtilførsel til hjernen og en økning i tilgjengeligheten av oksygen på cellenivå. Når aerob respirasjon forbedres reduseres avhengigheten av anaerob respirasjon, og laktatnivået faller. Nylig kom også mer forskning på "glynac", som er kombinasjonen av N-Acetyl Cystein og Glysin (44). Studien til Kumar bruker 100mg av hver per kg kroppsvekt. Vi har foreløpig ikke inkludert Glysin i våre primære anbefalinger, men det kan komme etter hvert.

DOSERING OG STØTTEBEHANDLING: Basert på Bagers og Constaninis studier doserer vi daglig dose for kvinner: Vekt opp til 60 kg: 600 mg, 60-70 kg: 900 mg, 71-80 kg: 1200 mg, >80 kg: 1500 mg. For menn: Vekt opp til 60 kg: 900 mg, 60-70 kg: 1200 mg, >80 kg: 1800 mg. Klinisk erfaring tilsier at det samtidig bør startes opp med følgende støttebehandling for at thiamin skal virke optimalt og effekten opprettholdes over tid: B-kompleks x 1, Multivit x 1, Magnesium 350 mg, Kalium 750 mg og N-AcetylCystein (NAC) 1800 mg (600 mg x 3) daglig. NAC gis fordi det omdannes til glutatjon (se figur 2), og således har man sikret et overskudd av substrat for blant annet vedvarende laktatclearance og høy anti-oksidativ aktivitet (glutatjon er en potent antioksydant). Noen blir kvalme av å gå rett på 1800 mg NAC, og anbefales å starte med 600 mg og trappe opp med 600 mg i uken. (29).

SIKKERHET: Bagers studie fant bare milde og forbigående bivirkninger, og det er også vår erfaring. Som alle vannløselige vitaminer skilles overskuddet av thiamin ut via nyrene til urinen.

ORS – Oral Rehydration Salt

STUDIER: En av de mest plagsomme symptomene ved CFS/ME er POTS (postural tachykardi – pulsstigning når man reiser seg opp) og postural hypotensjon (lavt blodtrykk). Det har lenge vært kjent at intravenøs saltvannstilførsel, for eksempel 1 liter gitt på 1 time, kan redusere POTS/hypotensjon. Meadow et al prøvde å finne ut om oral rehydreringsløsning (ORS) kunne være like effektivt. De studerte den nevrovaskulære responsen på væskebelastning under ortostatisk stress ved bruk av underkroppssundertrykk (LBNP) hos 10 personer med POTS og 15 kontroller før og 1 time etter intravenøs saltvann eller inntak av ORS. Man fant at forsøkspersoner med POTS viste redusert toleranse ($P < 0,0001$) overfor LBNP sammenlignet med kontroller (ortostatisk indeks på henholdsvis 35.715 ± 3.469 vs. 93.980 ± 7.977) (45). Ved administrasjon av ORS, men ikke ved administrasjon av saltvann intravenøst, var cerebral blodstrømningshastighet (CBFv) signifikant høyere enn ingen behandling ($p < 0,0005$) ved -45 mmHg. Forsøkspersoner med POTS opplevde en betydelig forbedring i ortostatisk toleranse etter både saltvann ($100 \pm 9,7$ vs. $134,5 \pm 17,4$, $p < 0,05$) og ORS ($100 \pm 9,7$ vs. $155,6 \pm 15,7$, men best med ORS (45).

DOSERING: 3 poser GEM-Collet i 1 liter vann drikkes på 1 time 2 ganger i uken.

SIKKERHET: ORS er en praktisk, trygg og effektiv terapi uten andre bivirkninger enn at mange misliker smaken. Man skal også være forsiktig med å tilføre betydelige mengder salt til hjertesviktpasienter.

STEG 2 (etter 2 måneder)

Q10 og NADH

STUDIER: Castro-Marrero et al. gjorde i 2015 en studie der de så om oralt koenzym Q10 og NADH (reduisert form av nikotinamidadenindinukleotid) kunne forbedre opplevd tretthet, lite forfriskende søvn og helse relatert livskvalitet hos CFS/ME-pasienter. En 12-ukers prospektiv, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie ble utført med 207 pasienter med ME/CFS, som ble randomisert til en av to grupper for å motta enten 200 mg CoQ10 og 20 mg NADH (n = 104) eller matchende placebo (n = 103) én gang daglig. En signifikant reduksjon i oppfattet kognitiv fatigue og total FIS-40-score ($p < 0,001$ og $p = 0,022$, henholdsvis) og en forbedring i HRQoL (helse relatert livskvalitet (SF-36)) ($p < 0,05$) fra baseline ble observert i forsøksgruppen over tid. Statistisk signifikante forskjeller ble også vist for søvnvarighet ved 4 uker og vanlig søvneffektivitet ved 8 uker i oppfølgingsbesøk fra baseline i forsøksgruppen (henholdsvis $p = 0,018$ og $p = 0,038$) (46).

MEKANISMER: Forfatterne peker på tre mulige årsaker til effekten. For det første er CoQ10 og NADH bioenergetiske kofaktorer for flere enzymer med potensial til å øke og bedre mitokondriefunksjonen. For det andre er CoQ10 og NADH kraftige frie radikaler som kan redusere lipid peroksidasjon og DNA-skade forårsaket av oksidativt stress, og til slutt er det sannsynlig at effekten også kan skyldes de kraftige antioksidantegenskapene. Studien påviser at NAD⁺ og NADH-nivåer i beinmargceller kan bli betydelig endret hos CFS/ME pasienter. En av de viktigste medvirkende faktorene til NADH mangel Ved CFS/ME er kronisk oksidativt stress og dårlig mitokondriell funksjon som fører til redusert cellulær funksjon og levedyktighet. Oksidativ stress kan formidles av økt ROS (reactive oxygen species) og RNS (reactive nitrogen species), og forverres senere når den cellulære evnen til å avgifte ROS/RNS er kompromittert. I løpet av de siste årene har man funnet økte oksidative skader, mitokondriell dysfunksjon og økt katabolisme (nedbryting av vev) ved CFS/ME.

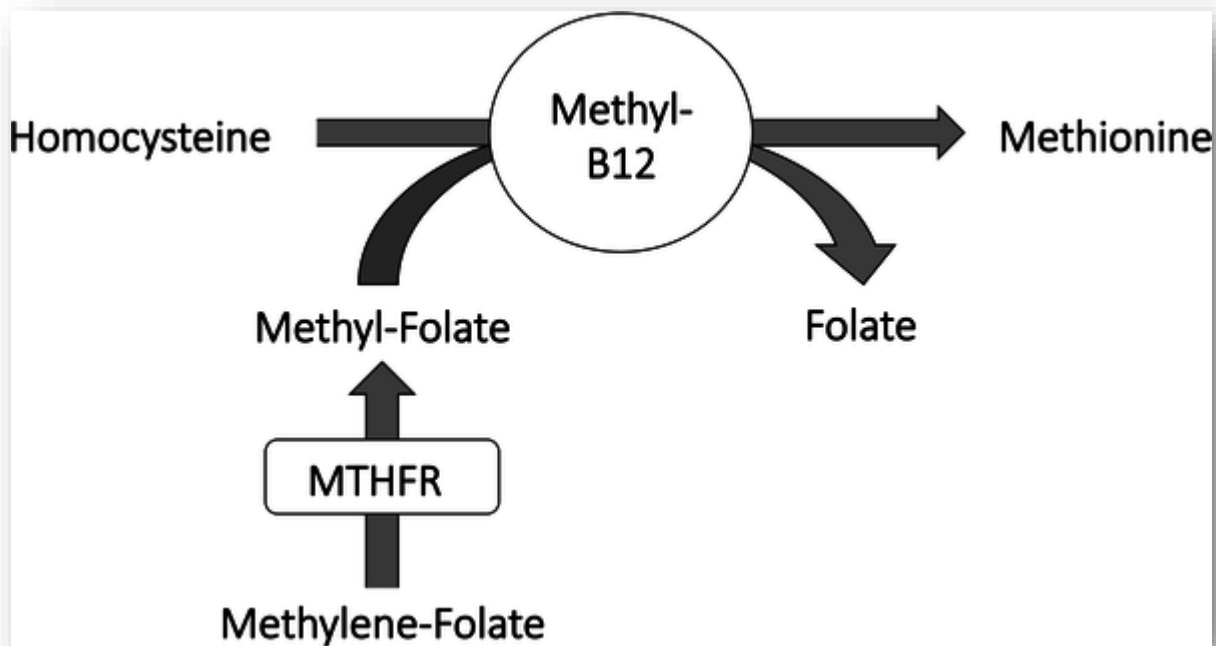
DOSERING: NADH 20 mg og Q10 200 mg peroralt per døgn.

SIKKERHET: De fleste pasientene rapporterte om få eller ingen bivirkninger. Påvirkning av spesifikke organer inkludert lever- eller nyrefunksjon ble ikke observert. Man fant at tilførsel av høydose antioksidanter er en trygg og effektiv terapi som bidrar til å redusere utmattelse og andre symptomer ved CFS/ME. Den viktigste interaksjonen er at Q10 ikke skal kombineres med warfarin (Marevan), fordi det øker antikoagulasjonen.

Høydose B12 (kobalamin)

STUDIER: Allerede i 1973 viste en placebokontrollert studie at pasienter med uforklarlig tretthet bedret seg betydelig når 5 mg hydroksokobalamin (vitamin B12) ble injisert intramuskulært to ganger i uken (47). I tillegg har de amerikanske legene Charles W. Lapp og Paul R. Cheney i over 20 år behandlet CFS/ME-pasienter med B12-injeksjoner med det de hevder er gode resultater, selv om de ikke har gjennomført noen dobbelt-blindede studier (48). Len O. Simpson har også beskrevet koppformede røde blodceller hos CFS/ME-pasienter (49), og fant at disse endringene gikk tilbake ved behandling med B12 (50). Björn Regland var ansatt som overlege ved Gottfriesklinikken i Mölndal 1997–2007, og var samtidig overlege ved nevropsykiatrisk klinikk ved Sahlgrenska Universitetssykehus. Han har de siste årene vært involvert i klinisk forskning ved Gottfriesklinikken som ulønnet lektor. I en artikkel i Svenske Läkartidningen forsvaret han bruk av høydose B12 behandling ved CFS/ME.

MEKANISMER: I artikkelen beskriver Regland hvordan folsyre (vitamin B9) er kobalamin (vitamin B12) er av fundamental betydning for å opprettholde metyleringskapasiteten i ulike elementære cellulære prosesser. Han peker på at hypometylering påvist i flertallet av visse immunceller (51), så vel som i



Figur 5. B12 og folat er sentral i Homocystein – Methionin syklus

DNA til gener assosiert med regulering av immunceller. Man kan også tenke seg en effekt av at B12 er en peroxinitritt hemmer og dermed virker direkte antiinflammatorisk på karveggene (52). Regland mener at dette sannsynligvis er et indirekte tegn på vitamin B12/B9-mangel ved CFS/ME, og at sykdommen fremstår som et hypometabolsk syndrom. Dette gjør det plausibelt å forsøke å intervensere med tilførsel av for eksempel B6, B9, B12, glycin eller serin (53). Regland fremholder videre at alle de tre B-vitaminene, samt glycin og serin er relatert til metabolismen av homocystein (se innledende beskrivelse av sentrale metyleringsprosesser). I Reglands egen studie (2015) som inkluderte 38 CFS/ME-pasienter som hadde fått B-12 injeksjoner var 15 var gode respondere og 23 milde respondere. De gode respondere hadde brukt høyere og hyppigere doser over tid og brukte høyere folsyredoser. Regland peker også på at det er viktig å korrigerer et lavt stoffskifte for å få en god respons. Han fant at metylkobalamin er mer effektivt enn hydroksykobalamin. Også at injeksjoner er mer effektive enn peroralt inntak, og at behandlingen bør vare i minst 6 måneder uten øvre begrensning. Når man ga ineksjoner hver fjerde dag ga det bedre respons enn hver 6. dag (54).

Muskelsmertene ved CFS/ME antas å ha samme mekanisme som ved fibromyalgi, såkalt sentral sensitisering. I 1997 ble cerebrospinalvæske undersøkt i en studie av pasienter som oppfylte kriteriene for både FM og CFS/ME (54). Homocystein i cerebrospinalvæske var høyere hos alle pasienter enn referanseområdet for kontroller, en indikasjon på at sentralnervesystemet ved CFS/ME er utsatt for vitamin B12/B9-mangel. Nivået av homocystein i cerebrospinalvæsken samvarierte med graden av tretthet. Siden den gang har vitamin B12/B9 blitt brukt som en del av behandlingen ved Gottfriesklinikken (55). Som nevnt er det flere studier som indikerer effekt, selv om store dobbelt blindede studier foreløpig ikke er gjennomført. Det er etter vårt syn imidlertid allerede såpass mye forskning og klinisk erfaring som viser effekt at det er rimelig å prøve ut behandling.

DOSERING: Ved Gottfriesklinikken fant man at for å få optimal effekt er det nødvendig med injeksjoner i høy og hyppig dosering, og man følger anbefalingene fra Ellis' studie der man administrerte 5 mg hydroksykobalamin to ganger i uken. Ellis' gruppe satte injeksjonene intramuskulært, ved Gottfriesklinikken har man funnet at de like godt kan settes subkutant, og da kan pasientene lære å sette dem selv (54). I Norge har perorale preparater for eksempel med TrioBe tatt mye over for injeksjoner ved behandling av mangeltilstander, selv om det må tas daglig. Wang et. al viste at peroral behandling er like god ved mangeltilstander (55), men Reglands studie viser at injeksjoner er vesentlig

bedre ved høydosebehandling, og vi holder oss derfor til dette. Vår dosering er 10 mg/2ml hydroksokobalamin sc 2 ganger i uken. Grunnen til at vi doserer høyere enn Gottfriedsklinikken er at fagmiljøer vi har kontakt med i blant annet USA har forsøkt høyere dosering, og fått noe økt effekt.

SIKKERHET: Ved Gottfredsklinikken fant man at høye doser vitamin B12 og B9 i seg selv er helt uten alvorlige bivirkninger. Det er imidlertid en risiko for interaksjon som må unngås: vitamin B12 og B9 er potente metylstimulerende midler, noe som betyr at de i høye doser interagerer med mange medikamenter som må demetyleres av leverenzymene CYP 3A4 eller 2D6 for å ha den tiltenkte farmakologiske effekt. Denne interaksjonen er mer vanlig hos pasienter med FM, som ofte trenger lindring fra sterke analgetika som opioider (Tramadol, kodein) og duloksetin. SSRI metaboliseres også ved demetylering.

STEG 3 (etter 4 måneder)

LDN – Lavdose Naltrekson

STUDIER: En finsk studie inkluderte 218 pasienter med CFS/ME som fikk LDN-behandling i perioden 2010–2014, som ble fulgt opp gjennomsnittlig i 1,7 år. En positiv behandlingsrespons på LDN ble rapportert av 74 % av pasientene. De fleste pasienter opplevde forbedret årvåkenhet og forbedret fysisk og kognitiv ytelse. Noen pasienter rapporterte også mindre smerter og feber, mens 18 % av pasientene ikke fikk noen positiv virkning (57).

MEKANISMER: Naltrekson er en opioidantagonist som gis peroral i tablettform, og virker omtrent på samme måte som nalokson. Den ble utviklet allerede på 1960-tallet som behandling av etanol- eller opioidavhengighet i en dose på 50-100 mg daglig. Ved slike høye doser oppnås en nærmest komplett hemming av de euforiske effektene av endorfiner som virker for å opprettholde avhengighet. En lav dose (3,0–4,5 mg/dag, lavdose naltrekson, LDN) er vist å ha motsatt virkning; LDN forsterker endorfineffekten (57). Dette antas å ha relevans ved sykdommer som ME/CFS, hvor utilstrekkelig sekresjon av opioide peptider påvirker immunrespons så vel som smertekontroll (58), og fører til økt frigjøring av pro-inflammatoriske cytokiner (59) (60). Det er vist at LDN kan bidra til å gjenopprette det svekkede forbigående reseptorpotensialet i melastatin-3 ionekanaler i naturlige drepeceller (NK cells) hos ME/CFS-pasienter (61).

DOSERING: 1,5 mg x 1 i 2 uker, deretter 1,5 mg x 2 i 6 uker, deretter 4,5 mg videre fast. Noen prøver også å gå opp til 6 mg daglig, og noen få får en liten tilleggseffekt av dette. Effekten kommer som oftest langsomt, og kan vanligvis tidligst bedømmes etter 8-12 uker, og endelig evaluering av effekt skal vanligvis gjøres etter 6 måneder. Har pasienten ikke oppnådd effekt på dette tidspunktet, bør LDN avsluttes.

SIKKERHET: Milde bivirkninger som søvnløshet og kvalme var vanlige i begynnelsen av behandlingen, de med mest alvorlig CFS/ME fikk mest bivirkninger, og måtte oftest avbryte behandlingen. Løsningen var ofte å starte med enda lavere doser og titrere seg saktere oppover. Tablettene kan løses i vann og doseres som dråper. Noen uker etter opptrappingsfasen var det nesten ingen som hadde merkbare bivirkninger. Verken alvorlige bivirkninger eller langtidsbivirkningssymptomer ble rapportert.

STEG 4 (etter 6 måneder)

Aripiprazol (Abilify)

STUDIER: En gruppe forskere ved Stanford University i USA tenkte ut fra påvisning av omfattende neurinflammasjon (betennelse i nervevev) hos CFS/ME pasienter at dopaminmodulerende medisiner som aripiprazol kunne føre til klinisk forbedring i både tretthet og kognitive symptomer. De valgte å behandle en gruppe på 101 pasienter som tilfredstilte kriteriene for CFS/ME (Canadakriteriene,

Fukuda og IOM) med lave doser aripiprazol. Dosen av aripiprazol varierte fra 0,2 til 2,0 mg/dag (gjennomsnittlig 1,1 mg/dag). Pasientene startet på 0,25 mg per dag og økte gradvis opp eller ned basert på hver pasients observasjoner og tilbakemeldinger. Av de 101 pasientene som tok aripiprazol opplevde 74 % en forbedring i en eller flere av følgende kategorier: utmattelse, PEM (post exertional malaise), hjernetåke og ikke-uthvilende søvn. Tolv individer (12 %) hadde ingen observerbar forskjell i symptomer ved maksimal dose på 2 mg, og 14 individer (14 %) rapporterte forverring av symptomene eller bivirkninger som førte til avslutning (62). Det må understrekes at dette må betraktes som en preliminær pilotstudie. Den er retrospektiv, er ikke dobbelt blindet og har ikke kontrollgruppe. Med den norske Rituximab-studien friskt i minne er det åpenbart behov for en dobbelt blindet studie med et betydelig høyere antall deltakere. Likevel er funnene såpass oppsiktsvekkende at vi har valgt å ta med aripiprazol som en del av vår behandlingsstrategi, dog som det siste steget. Vi har allerede indikasjoner på at et flertall av våre pasienter har en tydelig effekt, særlig på hjernetåken.

MEKANISMER: Studier som bruker positronemisjonstomografi (PET) viser aktivering av mikroglia-hjerneceller eller astrocytter i mange ulike områder, som tyder på en utbredt og omfattende inflammasjon (63). Aripiprazol viser i dyremodeller både antagonistiske egenskaper av dopaminerg hyperaktivitet og agonistiske egenskaper av dopaminerg hypoaktivitet. Det antatt at det er aripiprazols agonistiske effekt som gjør at preparatet har vist seg å redusere nevrobetennelse, mikroglial aktivering og hjernecelledød både i dyremodeller og hos mennesker (64) (65) (66). Det samsvarer med at opptil 85 % av pasientene med ME/CFS rapporterer symptomer på kognitiv svikt også referert til som "hjernetåke". De har typisk vanskeligheter med hukommelse, oppmerksomhet og informasjonsbehandling. Samtidig har de økte nivåer av pro-inflammatoriske cytokiner i både plasma og cerebrospinalvæske, og jo høyere nivå desto mer alvorlig er den kognitive svikten.

DOSERING: Vi følger doseringsmønsteret fra Crosbys studie; vår standard oppstartsdose er aripiprazol 5 dråper 1 mg/ml (0,25 mg) som trappes opp med 2 dråper per uke til 1 mg (20 dråper). Ved Røysumtunet har vi valgt å også fortsette videre med dråper opp til 2,5 mg, men etter utskrivelse bruker pasienten ofte ¼ til ½ tablett à 5 mg, fordi dette blir rimeligere (men er vanskeligere å dosere nøyaktig fordi tablettene er små). Hvis pasienten ikke har effekt av 2,5 mg etter 2 uker på denne dosen, avsluttes aripiprazol.

SIKKERHET: I studien til Crosby et al. ble pasientene bedt om å rapportere eventuelle bivirkninger som varte utover opptrappingsfasen. Blant de 101 deltakerne ble det rapportert hodepine (5 individer), irritabilitet/agitasjon (4 individer), søvnløshet (3 individer) og to individer rapporterte ekstrem uro. Kroppsvekt var det også et tema, fordi pasienter som går på vanlige doser for å behandle psykoser ofte går opp i vekt. I denne studien gikk pasientene i snitt opp 0,15 kg pr måned. Ti individer gikk opp mellom 5,0 og 12,0 kg totalt, mens åtte personer mistet betydelig vekt, alt fra 6,0 til 14,0 kg. Totalt varierte vekten i studiegruppen ikke mer enn hos andre CFS/ME pasienter med tilsvarende alvorlighetsgrad, og man kunne ikke tilskrive endringer i kroppsmasse til bruken av medisinen. Jeg har satt et betydelig antall pasienter på lavdose aripiprazol i praksisen min, og også et flertall av beboerne ved ME-enheten på Røysumtunet. Så langt har jeg ikke observert noen alvorlige bivirkninger, men som Crosby et al. observert er det noen som opplever sjenerende bivirkninger som hodepine, agitasjon og uro og må avslutte. Alt i alt mener vi at lavdose aripiprazol er en gjennomførbar og trygg behandling.

Referanser

1. Lysne, Vegard. Metyleringssyklus [Internett]. Bioblikk. 2014. Tilgjengelig på: <http://www.friskogfunksjonell.no/bioblikk-metyleringssyklus/>
2. Chiang PK, Gordon RK, Tal J, Zeng GC, Doctor BP, Pardhasaradhi K, mfl. S-Adenosylmethionine and methylation. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* mars 1996;10(4):471–80.

3. Kotb M, Geller AM. Methionine adenosyltransferase: structure and function. *Pharmacol Ther.* august 1993;59(2):125–43.
4. Cantoni GL, Scarano E. THE FORMATION OF S-ADENOSYLHOMOCYSTEINE IN ENZYMATIC TRANSMETHYLATION REACTIONS¹. *J Am Chem Soc.* 1. september 1954;76(18):4744–4744.
5. Kerr SJ. Competing methyltransferase systems. *J Biol Chem.* 10. juli 1972;247(13):4248–52.
6. G DLH, GI C. The enzymatic synthesis of S-adenosyl-L-homocysteine from adenosine and homocysteine. *J Biol Chem [Internett]*. mars 1959 [sitert 22. juli 2022];234(3). Tilgjengelig på: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13641268/>
7. Williams KT, Schalinske KL. New insights into the regulation of methyl group and homocysteine metabolism. *J Nutr.* februar 2007;137(2):311–4.
8. Turner MA, Yang X, Yin D, Kuczera K, Borchardt RT, Howell PL. Structure and function of S-adenosylhomocysteine hydrolase. *Cell Biochem Biophys.* 2000;33(2):101–25.
9. Pajares MA, Pérez-Sala D. Betaine homocysteine S-methyltransferase: just a regulator of homocysteine metabolism? *Cell Mol Life Sci CMLS.* desember 2006;63(23):2792–803.
10. Matthews RG, Sheppard C, Goulding C. Metylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase: biochemistry and molecular biology. *Eur J Pediatr.* april 1998;157 Suppl 2:S54-59.
11. Salbaum JM, Kappen C. Genetic and epigenomic footprints of folate. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;108:129–58.
12. Corbin KD, Zeisel SH. The nutrigenetics and nutrigenomics of the dietary requirement for choline. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012;108:159–77.
13. Mosharov E, Cranford MR, Banerjee R. The quantitatively important relationship between homocysteine metabolism and glutathione synthesis by the transsulfuration pathway and its regulation by redox changes. *Biochemistry.* 24. oktober 2000;39(42):13005–11.
14. Finkelstein JD, Martin JJ. Methionine metabolism in mammals. Distribution of homocysteine between competing pathways. *J Biol Chem.* 10. august 1984;259(15):9508–13.
15. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* mai 1990;1(5):228–37.
16. Finkelstein JD, Martin JJ. Inactivation of betaine-homocysteine methyltransferase by adenosylmethionine and adenosylethionine. *Biochem Biophys Res Commun.* 13. januar 1984;118(1):14–9.
17. Kutzbach C, Stokstad EL. Feedback inhibition of methylene-tetrahydrofolate reductase in rat liver by S-adenosylmethionine. *Biochim Biophys Acta.* 16. mai 1967;139(1):217–20.
18. Pey AL, Majtan T, Sanchez-Ruiz JM, Kraus JP. Human cystathionine β -synthase (CBS) contains two classes of binding sites for S-adenosylmethionine (SAM): complex regulation of CBS activity and stability by SAM. *Biochem J.* 1. januar 2013;449(1):109–21.
19. Ogawa H, Gomi T, Takusagawa F, Fujioka M. Structure, function and physiological role of glycine N-methyltransferase. *Int J Biochem Cell Biol.* januar 1998;30(1):13–26.

20. Luka Z, Mudd SH, Wagner C. Glycine N-methyltransferase and regulation of S-adenosylmethionine levels. *J Biol Chem*. 21. august 2009;284(34):22507–11.
21. Olteanu H, Banerjee R. Redundancy in the pathway for redox regulation of mammalian methionine synthase: reductive activation by the dual flavoprotein, novel reductase 1. *J Biol Chem*. 3. oktober 2003;278(40):38310–4.
22. Castro C, Millian NS, Garrow TA. Liver betaine-homocysteine S-methyltransferase activity undergoes a redox switch at the active site zinc. *Arch Biochem Biophys*. 1. april 2008;472(1):26–33.
23. Refsum H, Ueland PM, Nygård O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*. 1998;49:31–62.
24. Joseph J, Loscalzo J. Methoxistasis: integrating the roles of homocysteine and folic acid in cardiovascular pathobiology. *Nutrients*. 15. august 2013;5(8):3235–56.
25. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, mfl. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet Lond Engl*. 21. januar 1995;345(8943):149–51.
26. Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, Singer DE, Nathan DM, Rifai N, mfl. Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome: the Framingham offspring study. *Diabetes Care*. august 2001;24(8):1403–10.
27. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, mfl. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 14. februar 2002;346(7):476–83.
28. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, mfl. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 14. februar 2002;346(7):476–83.
29. Costantini A, Pala MI, Tundo S, Matteucci P. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep*. 20. mai 2013;2013:bcr2013009019.
30. Bager P, Hvas CL, Rud CL, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: high-dose oral thiamine versus placebo for chronic fatigue in patients with quiescent inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. januar 2021;53(1):79–86.
31. König RS, Albrich WC, Kahlert CR, Bahr LS, Löber U, Vernazza P, mfl. The Gut Microbiome in Myalgic Encephalomyelitis (ME)/Chronic Fatigue Syndrome (CFS). *Front Immunol*. 3. januar 2022;12:628741.
32. Traviesa DC. Magnesium deficiency: a possible cause of thiamine refractoriness in Wernicke-Korsakoff encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. august 1974;37(8):959–62.
33. Thurnham, D. Thiamin: Physiology. *Encycl Hum Nutr*. 2013(4,):274–9.
34. Talwar D, Davidson H, Cooney J, St JO'Reilly D. Vitamin B(1) status assessed by direct measurement of thiamin pyrophosphate in erythrocytes or whole blood by HPLC: comparison with erythrocyte transketolase activation assay. *Clin Chem*. mai 2000;46(5):704–10.

35. N. Weiduschata , X. Maa , D. Vub , M. Blateb , G. Kanga , H.S. Mangatc , A. Artisd , S. Banerjeed , G. Langeb , C. Henschcliffec , B.H. Natelsonb , D.C. Shungua. N-Acetylcysteine Alleviates Cortical Glutathione Deficit and Improves Symptoms in CFS: An In Vivo Validation Study using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. IACFS/ME Syllabus 2016. 2016.
36. Healthrising. Tilgjengelig på: <https://www.healthrising.org/blog/2021/09/09/mitochondrial-enhancers-chronic-fatiguefibromyalgia-nac-n-acetyl-cysteine/>
37. Fluge Ø, Mella O, Bruland O, Risa K, Dyrstad SE, Alme K, mfl. Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. JCI Insight. 22. desember 2016;1(21):e89376.
38. Mkrtychyan G, Graf A, Bettendorff L, Bunik V. Cellular thiamine status is coupled to function of mitochondrial 2-oxoglutarate dehydrogenase. Neurochem Int. desember 2016;101:66–75.
39. Pizzorno J. Glutathione! Integr Med Encinitas Calif. februar 2014;13(1):8–12.
40. Pacei F, Tesone A, Laudi N, Laudi E, Cretti A, Pnini S, mfl. The Relevance of Thiamine Evaluation in a Practical Setting. Nutrients. 13. september 2020;12(9):2810.
41. Özdemir ZÖ, Şentürk M, Ekinci D. Inhibition of mammalian carbonic anhydrase isoforms I, II and VI with thiamine and thiamine-like molecules. J Enzyme Inhib Med Chem. april 2013;28(2):316–9.
42. Vatsalya V, Li F, Frimodig J, Gala KS, Srivastava S, Kong M, mfl. Repurposing Treatment of Wernicke-Korsakoff Syndrome for Th-17 Cell Immune Storm Syndrome and Neurological Symptoms in COVID-19: Thiamine Efficacy and Safety, In-Vitro Evidence and Pharmacokinetic Profile. Front Pharmacol. 2020;11:598128.
43. Bragée B, Michos A, Drum B, Fahlgren M, Szulkin R, Bertilson BC. Signs of Intracranial Hypertension, Hypermobility, and Craniocervical Obstructions in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Front Neurol. 2020;11:828.
44. Kumar P, Liu C, Suliburk J, Hsu JW, Muthupillai R, Jahoor F, mfl. Supplementing Glycine and N-Acetylcysteine (GlyNAC) in Older Adults Improves Glutathione Deficiency, Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, Physical Function, and Aging Hallmarks: A Randomized Clinical Trial. J Gerontol Ser A. 17. august 2022;glac135.
45. Medow MS, Guber K, Chokshi S, Terilli C, Visintainer P, Stewart JM. The Benefits of Oral Rehydration on Orthostatic Intolerance in Children with Postural Tachycardia Syndrome. J Pediatr. november 2019;214:96–102.
46. Castro-Marrero J, Cordero MD, Segundo MJ, Sáez-Francàs N, Calvo N, Román-Malo L, mfl. Does oral coenzyme Q10 plus NADH supplementation improve fatigue and biochemical parameters in chronic fatigue syndrome? Antioxid Redox Signal. 10. mars 2015;22(8):679–85.
47. Ellis FR, Nasser S. A pilot study of vitamin B12 in the treatment of tiredness. Br J Nutr. september 1973;30(2):277–83.
48. Lapp, CW. Using vitamin B-12 for the management of CFS. CFIDS Chron. 1999;November/December:14–6.
49. Simpson LO. Red cells in the chronic fatigue syndrome. Med J Aust. 3. juni 1991;154(11):783.

50. Simpson, LO. CIBA Symposium on Myalgic Encephalomyelitis, Cambridge University, England. 1990.
51. Kreijkamp-Kaspers S, Brenu EW, Marshall S, Staines D, Van Driel ML. Treating chronic fatigue syndrome - a study into the scientific evidence for pharmacological treatments. *Aust Fam Physician*. november 2011;40(11):907–12.
52. de Vega WC, Vernon SD, McGowan PO. DNA methylation modifications associated with chronic fatigue syndrome. *PloS One*. 2014;9(8):e104757.
53. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, mfl. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 13. september 2016;113(37):E5472-5480.
54. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, Dyrehag LE, Gottfries CG. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(4):301–7.
55. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, mfl. Response to vitamin B12 and folic acid in myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia. *PloS One*. 2015;10(4):e0124648.
56. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 15. mars 2018;3:CD004655.
57. Polo O, Pesonen P, Tuominen E. Low-dose naltrexone in the treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Fatigue Biomed Health Behav*. 2. oktober 2019;7(4):207–17.
58. Chopra P, Cooper MS. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) using low dose naltrexone (LDN). *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. juni 2013;8(3):470–6.
59. Cant R, Dalgleish AG, Allen RL. Naltrexone Inhibits IL-6 and TNF α Production in Human Immune Cell Subsets following Stimulation with Ligands for Intracellular Toll-Like Receptors. *Front Immunol*. 2017;8:809.
60. Parkitny L, Younger J. Reduced Pro-Inflammatory Cytokines after Eight Weeks of Low-Dose Naltrexone for Fibromyalgia. *Biomedicines*. 18. april 2017;5(2):E16.
61. Cabanas H, Muraki K, Staines D, Marshall-Gradisnik S. Naltrexone Restores Impaired Transient Receptor Potential Melastatin 3 Ion Channel Function in Natural Killer Cells From Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. *Front Immunol*. 2019;10:2545.
62. Crosby LD, Kalandhi S, Bonilla A, Subramanian A, Ballon JS, Bonilla H. Off label use of Aripiprazole shows promise as a treatment for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): a retrospective study of 101 patients treated with a low dose of Aripiprazole. *J Transl Med*. 3. februar 2021;19(1):50.
63. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, mfl. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ^{11}C -(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. juni 2014;55(6):945–50.

64. Yan Y, Jiang W, Liu L, Wang X, Ding C, Tian Z, mfl. Dopamine controls systemic inflammation through inhibition of NLRP3 inflammasome. *Cell*. 15. januar 2015;160(1–2):62–73.
65. Horska K, Ruda-Kucerova J, Drazanova E, Karpisek M, Demlova R, Kasperek T, mfl. Aripiprazole-induced adverse metabolic alterations in polyI:C neurodevelopmental model of schizophrenia in rats. *Neuropharmacology*. 1. september 2017;123:148–58.
66. Sobiś J, Rykaczewska-Czerwińska M, Świętochowska E, Gorczyca P. Therapeutic effect of aripiprazole in chronic schizophrenia is accompanied by anti-inflammatory activity. *Pharmacol Rep PR*. april 2015;67(2):353–9.