

תיסמונת העייפות הכרונית

דניאל מעוז¹, יהודה שינפלד^{2,1}

¹המרכז למחלות אוטואימוניות, המח' לרפואה פנימית ב', מרכז רפואי שיבא, הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב, מופקד-הקתדרה לחקר מחלות אוטואימוניות על-שם ליאורה שוורץ-קיפ, אוניברסיטת תל-אביב

תיסמונת העייפות הכרונית (Chronic fatigue syndrome) (להלן תע"כ)¹ טומנת בחובה קשיים רבים הן לחולה והן לקלינאי מבחינת האיבחון, איפיון הגורם למחלה והטיפול. לכל אלו אין עדיין תשובות ברורות, והידע באשר אליהם מצטבר והולך. אף-על-פי שבתחומים רבים הנוגעים למחלה קיים עדיין חוסר וודאות, דבר אחד ברור: לא ניתן לשלול ולבטל כלאחר יד את תסמיני החולים, ויש להתייחס אליהם במלוא הרצינות בעת האיבחון.

במאמר מערכת זה נסקרות הדעות הרווחות בעיתונות הרפואית בשנים האחרונות באשר להיבטים השונים בתע"כ. קיימות מספר הגדרות לתע"כ אשר הרווחות ביניהן הן הבריטית [1], האוסטרלית [2] וזו של ה-CDC האמריקאי [3]. למרות שנעשה כיום שימוש בכל ההגדרות הללו, בחרנו להציג כאן את ההגדרה המעודכנת של ה-CDC שהיא אחת המיושמות ביותר. על-פי ה-CDC, על-מנת שעייפות תיחשב כתע"כ, היא צריכה להיות עייפות עם הסתמנות כרונית, ללא סיבה ידועה, ללא הקלה במנוחה ועם הפרעה משמעותית בניהול אורח-חיים תקין. בנוסף, צריכים להתקיים לפחות 4 מתוך 8 תסמינים במשך שישה חודשים רצופים לפחות: פגיעה בזיכרון קצר-טווח או בריכוז, רגישות בקשריות-לימפה בצוואר או בבית-השחי, כאבי שרירים, כאב גרון, כאב במספר מיפרקים ללא אודם או נפיחות, כאב-ראש, שינת לילה לא מרעננת, ותחושת חוסר נוחות (Malaise) הנמשכת יותר מ-24 שעות לאחר מאמץ [3].

מתוך ההגדרה ניתן להבחין בנקל, כי קיימת חפיפה גדולה בהגדרה, בתסמינים ובמאפיינים שונים בין תע"כ למחלות אחרות. יש המרחיקים לכת ורואים בתע"כ אחת ממיגוון תיסמונות תיפקודיות גופניות (Functional somatic syndromes) שעליהן נמנית פירומיאלגיה, תיסמונת המעי הרגיז, כאב בית-החזה לא טיפוזי (Non-cardiac chest pain), כאב אגן כרוני ואחרות [4]. קיימות מספר בעיות באיבחון תע"כ. חולה טיפוזי עם תע"כ עובר מרופא לרופא בחיפוש אחר אבחנה. אופייה של המחלה גורם לבעיה בהכרה בלוקים בתע"כ כ"חולים אמיתיים", מצד החברה ומצד המימסד הרפואי, מה שעלול לגרום לו למתח נפשי ניכר [5]. הצורך בשישה חודשים לפני איבחון (לפי הגדרת ה-CDC), מסביר את העובדה שהחולה עובר מיד ליד במערכת הרפואית ומפתח חוסר אמון בגורם האמור לעזור לו. ההגדרות אמנם מספקות מדדים חד-משמעיים לקביעת אבחנה, אך קיומן של מספר הגדרות מעיד על חוסר האחידות, אי-הסדר והקושי הקיים באיבחון תע"כ. במחקר שנערך כדי לקבוע את שיעור

¹ תע"כ — תיסמונת עייפות כרונית.

Key words: Chronic fatigue syndrome (CFS); Autoimmune diseases. מילות מפתח: תיסמונת העייפות הכרונית; מחלות אוטואימוניות.

המאובחנים כלוקים בתע"כ מתוך אלו שעונים למדדים [6], נמצא כי רק 15% נשאו את ה"כותרת האיבחונית" המתאימה. עוד נמצא במחקר זה ובמחקר דומה [7], כי כאשר הופעת התסמינים מהירה וכולטת יותר (תפיחות בקשריות-לימפה וכאב גרון), הסבירות כי אותו אדם יאובחן כחולה בתע"כ גבוהה יותר. מאפיין חשוב בקרב חולי תע"כ הוא ניסיונם לייחס את החולי לגורם מוחשי כמו "נגיף". נמצא, כי השלכה זו של גורם המחלה על-ידי החולה גוררת לעלייה בחומרת המחלה ולפרוגנוזה גרועה יותר [8].

רוב התסמינים בעת האיבחון של תע"כ אינם סגוליים ומופיעים במצבים אחרים רבים. כך, לדוגמה, לנוכח המדדים האיבחוניים נטען [9], כי הגבול בין תע"כ לבין דיכאון רבא (מגורי) הוא דק. עקב הסגוליות הנמוכה הועלו השערות כי אולי נדרשים מדדים נוספים, כמו מדדים תיפקודיים והגדרת מדריגי חומרה עבור התסמינים.

קיימת שונות גבוהה במחקרים באשר לשיעור תע"כ. השיעור תלוי מאוד בהגדרת המחלה שבה נוקטים, באוכלוסייה (בקהילה לעומת מערכת הבריאות) ובמתודולוגיה של המחקר. על-פי דיווח במאמר סקירה מסוים [8], השכיחות של תע"כ באוכלוסייה בארה"ב נעה בין 0.007% ל-2.8%. שכיחות תע"כ גבוהה הרבה יותר בקרב נשים [6, 10]. שיעור הנשים הגבוה נישנה כמעט בכל המחקרים בנושא. בסקירה שנכללו בה 53 מחקרים [11] עמד שיעור הנשים על 76%. לפי אותה סקירה היה הגיל הממוצע בקרב 4,372 חולים 38.4 שנה. ממחקר שבו נבדק איבחון תע"כ [6] עלו מספר מאפיינים דמוגרפיים מעניינים: מרבית החולים היו לבנים, עם עודף משקל ($BMI \leq 25$) ועם הכנסה גבוהה או בינונית, זאת למרות שאין אחידות-דעה באשר לאמונה הרווחת כי תע"כ (או בשמה העממי "מחלת היאפים") נפוצה בעיקר בקרב אוכלוסייה מבוססת כלכלית [12].

מהלך המחלה הטבעי של תע"כ כולל בחובו פגיעה משמעותית בתיפקוד היומיומי ובאיכות-החיים, אך עם זאת המחלה אינה כרוכה בתמותה [8]. בסקירה של 28 מאמרים [13] נמצא, כי 27%-65% לא עבדו בתחילת המעקב, ואילו בסוף המעקב (מספר חודשים-שנים בודדות) 8%-30% חזרו לעבודה. ב-39.5% מהחולים דווח על שיפור במחלתם בתום המעקב, 7% הבריאו לגמרי בסוף תקופת המעקב, וב-10% עד 20% דווח על החמרה במחלה.

נושא הדורש התייחסות הוא השיעור הגבוה של תחלואה פסיכיאטרית המלווה את התע"כ. יש לכך גם השלכות על הדיון בדבר היותה של תע"כ תיסמונת שבסיסה הוא נפשי. נמצא כי בחולי תע"כ קיימות פי 4.5 הפרעות דיכאוניות ופי 2.5 הפרעות חרדה בהשוואה לקבוצת בקרה [14]. במימצא ניתוח מטה-אנליזה בנושא זה [15] עולה, כי בחולי תע"כ מודגמים בכיור שיעורים

עם זאת, ייתכן כי התגובה החיסונית היא בחזקת תגובה משנית לתע"כ.

ההשערות השונות בדבר הגורמים העומדים בבסיס תיסמונת התע"כ מגוונות מאוד וגולשות לתחומים שונים. לא נראה כי קיים הסבר אחד המקנה תשובה מקיפה להופעת תע"כ, ומשום כך ניתן להניח כי ההסבר מצוי באטיולוגיה רבת-גורמים (Multi-factorial) או במספר מנגנונים המובילים לאותה המחלה.

טיפולים

בדומה למצב השורר בקשר לגורמים לתע"כ, גם באשר לדרכי הטיפול אין תמימות-דעה, ואף-על-פי שקיימות מספר גישות טיפול שהוכחו כיעילות, אין המלצות ברורות ליישום בפועל של אסטרטגיה טיפולית מוגדרת. להלן נסקרות הקבוצות המרכזיות שהוצעו לטיפול בתע"כ.

שיטת טיפול אחת היא טיפול התנהגותי קוגניטיבי (Cognitive behavior therapy). שיטה זו מתבססת על הקניית כלים של התמודדות עם התנהגויות ואמונות המחזקות את התסמינים והפגיעה הטיפודית. הלכה למעשה, הכוונה היא לליוי בפגישות ייעוץ קבועות המעודדות את החולה לבנות משטר מדורג של הגברת פעילות והפחתת מנוחה, תוך למידת שיטות התמודדות עם מחשבות ורגשות שאינם מועילות לחזרה לטיפוד. קיים מעבר מחשבתי מהתמקדות בגורמים לפריצת המחלה אל כאלו המשמרים אותה ומאפשרים את התמדתה. החולה לוקח את השליטה לידי והוא זה שבאמצעות הכוונה נושא באחריות להתמודדות [29]. בשלושה מחקרי RCT (Randomized controlled trial) [29-31] שנבדקה בהם שיטה זו, התקבלו עדויות על שיפור בתסמינים (בעיקר עייפות) וברמת הטיפוד. קיימים גם מחקרים שבהם לא הודגמה יעילות בטיפול התנהגותי-קוגניטיבי. ברוב המקרים ניתן לייחס זאת להבדל בשיטות ותיכנון המחקרים.

שיטת טיפול נוספת היא פעילות גופנית מדורגת (Graded exercise therapy). בשיטה זו, החולים עוקבים אחר תוכנית הדרגתית של עלייה בפעילות אירובית. בסקירה שבה נבחן נושא זה [32], תוצאות 5 מאמרים מסוג RCT (Randomized controlled trial) מצביעות על שיפור משמעותי הן ברמות העייפות והן ברמת הטיפוד של החולים. עם זאת, מתוצאות אלו מסתמן כי שיעור הנשירה מקבוצות הטיפול גבוה משיעור הנשירה בקבוצת הבקרה. עובדה זו עולה בקנה אחד עם אופי הטיפול, המצריך עלייה בפעילות גופנית, למרות שהמאפיין המרכזי של המחלה הוא עייפות קשה. נערכו גם עבודות המצביעות על תוצאות הפוכות לטיפול בפעילות גופנית מדורגת. אך ככל הנראה, לפחות בחלק מן החולים [33] ניתן לייחס זאת לטיפול לא תוקפני דיו או שאינו ממושך דיו.

צורת טיפול אחרת כוללת סל רחב של טיפולים פרמקולוגיים שונים שנוסו. בטיפול בתרופה נוגדת-דיכאון מסוג פלוקסטין לא הודגמה יעילות בהשוואה לאינב [24], או שהודגם שיפור רק בדיכאון שליווה תע"כ [34]. גישה אחרת היא טיפול בקורטיקור-סטרואידים, והיא מבוססת על ההסבר האטיולוגי לתע"כ שנגרס בו כי קיימת פגיעה במסלול הקורטיקוסטרואידים. התוצאות סותרות:

גבוהים יותר של דיכאון רבא (מג'ורי) בהשוואה לאוכלוסייה בריאה. לא ניתן לשלול את האפשרות כי הדיכאון הוא תגובה רגשית, חיסונית או כתוצאה משינוי פיזיולוגי במוח הנובע מתע"כ עצמה.

הגורמים לתיסמונת עייפות כרונית

הגורם לתע"כ אינו ידוע בוודאות. למרות שנבדק מספר רב של גורמים אפשריים, אין מימצאים חד-משמעיים לגורם יחיד ידוע. כך, ככל הנראה, יכול להיות כי חלק ניכר מהבעיה התדמיתית ומאיי-הוודאות האופפים את המחלה נובע מהיעדר סיבה או מנגנון ברורים להופעת התיסמונת. בחרנו כאן להציג את הגורמים המרכזיים שהוצעו כגורמים אפשריים לתע"כ.

לפי אחת הסברות הרווחות, זיהום בנגיפים הוא העומד בבסיס המחלה. בין הנגיפים החשודים נמצאים נגיף אפשטיין-באר (EBV), נגיף ה-6 Human Herpes, נגיף הקוקסאקי מסוג B, נגיף הפטיטיס מסוג C, נגיף אנטרו ועוד [16]. למרות שבחלק מן החולים קיימת אנאמנזה של מבשר נגיפי, אין נגיף יחיד שהוא בעל קשר ברור וחד-משמעי של סובב ומסובב לתע"כ [17]. סימוך עקיף נוסף לכך הוא היעדר שיפור במתן תרופות נוגדות-נגיפים [18]. עם זאת, ייתכן כי לעומס נגיפי או אפילו לקבוצה מסוימת של נגיפים יש השפעה מסוימת כגורם המעודד את היווצרות התע"כ.

גורמים אפשריים לתע"כ הם כאלה הקשורים למערכת העצבים. בתוך קבוצה זו נכללים גורמים הקשורים לציר ההיפותלמו-סיוותרת המוח-טוחה. נטען, כי בתע"כ נגרמת פגיעה בציר זה עקב הפרעה בשלבים שונים של מסלול הקורטיזול [19], קיים מיתאם לוגי בין טענה זו לתופעות הבולטות של עייפות וחולשה בתע"כ. אך מנגד יש הטוענים כי אין שוני בין אוכלוסייה בריאה לחולי תע"כ באשר לרמות הקורטיזול ותקינות פעילות הציר [21]. הסבר אחר שהוצע לתע"כ הוא בעיה בתיפקוד סרטונרגי שמשפיע בין היתר על פעילות מסלול הקורטיזול. קיימות הוכחות ברמה האנטומית-טיפודית כי קיימת ירידה בפעילות סרטונרגית באזורים מסוימים במוח חולי תע"כ [22], אך מנגד נטען, כי הירידה בפעילות הסרטונרגית יכולה להיות מיוחסת לתחלואה הפסיכיאטרית הנפוצה שנלווית לתע"כ [22]. יתר-על-כן, טיעון נגדי נוסף הוא חוסר בהטבה משמעותית בתע"כ במתן אגוניסטים סרטונרגיים [24]. גורמים נירולוגיים-אנדוקריניים נוספים שנבדקו בהקשר לתע"כ ללא תוצאות חד-משמעיות היו מסלול הורמון הגדילה, המערכת האופיאידית, לפטין, מלטונין, מערכת האוטונומית ותיפקוד המערכת של מחזור יום-לילה (Circadian cycle) [25].

גורם נוסף שהוצע כהסבר להתהוות תע"כ הוא חיסוני. דווח בחולים על עליה בנוגדנים כנגד מרכיבים עצמיים [26, 27]. כפי שהוזכר, קיים חשד כי גורמים נגיפיים משתתפים בפתוגנזה של תע"כ. קיימת עדות לכך [28], שבתגובה לחלבונים מסוימים של נגיף אפשטיין-באר מתפתחת תגובה חיסונית המורכבת מנוגדנים סגוליים לחלבונים, תאים חד-גרעיניים היקפיים, תאים הורגים (Natural killers) ותגובה ציטוקינית. ייתכן כי החוליה המקשרת בין הגורם הנגיפי לתחלואה בתע"כ היא תגובה חיסונית חריגה.

5. *Clarke JN & James S*, The radicalized self: the impact on the self of the contested nature of the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Soc Sci Med*, 2003; 57: 1387-95.
6. *Solomon L & Reeves WC*, Factors influencing the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 2241-5.
7. *Reyes M, Gary HE Jr, Dobbins JG & al*, Surveillance for chronic fatigue syndrome –four U.S. cities, September 1989 through August 1993. *MMWR CDC Surveill Summ*, 1997; 46: 1-13.
8. *Afari N & Buchwald D*, Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*, 2003; 160: 21-36.
9. *King C & Jason LA*, Improving the diagnostic criteria and procedures for chronic fatigue syndrome. *Biol Psychol*, 2005; 68: 87-106.
10. *Jason LA, Richman JA, Rademaker AW & al*, A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 2129-37.
11. *Ross SD, Estok RP, Frame D & al*, Disability and chronic fatigue syndrome: a focus on function. *Arch Intern Med*, 2004; 164: 1098-107.
12. *Ranjith G*, Epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*, 2005; 55: 13-9.
13. *Cairns R & Hotopf M*, A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*, 2005; 55: 20-31.
14. *Farmer A, Jones I, Hillier J & al*, Neuraesthesia revisited: ICD-10 and DSM-III-R psychiatric syndromes in chronic fatigue patients and comparison subjects. *Br J Psychiatry*, 1995; 167: 503-6.
15. *Henningsen P, Zimmermann T & Sattel H*, Medically unexplained physical symptoms, anxiety and depression: a meta-analytic review. *Psychosom Med*, 2003; 65: 528-33.
16. *Levy JA*, Viral studies of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis*, 1994; 18 Suppl 1: S117-20.
17. *Hotopf MH & Wessely S*, Viruses, neurosis and fatigue. *J Psychosom Res*, 1994; 38: 488-514.
18. *Straus SE, Dale JK, Tobi M & al*, Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med*, 1988; 319: 1692-8.
19. *Cleare AJ, Miell J, Heap E & al*, Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 3545-54.
20. *Demitrack MA, Dale JK, Straus SE & al*, Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 73: 1224-34.
21. *Inder WJ, Prickett TC & Mulder RT*, Normal opioid tone and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome despite marked functional impairment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005; 62: 343-8.
22. *Cleare AJ, Messa C, Rabiner EA & al*, Brain 5-HT1A receptor binding in chronic fatigue syndrome measured using positron emission tomography and [11C] WAY-100635. *Biol Psychiatry*, 2005; 57: 239-46.

בחלק הודגמה הטבה קצרת-טווח [35] בנטילת הידרוקורטיזון ובחלק לא ניכרת עדיפות בטיפול בפלורדוקורטיזון [36]. בסקירה של אפשרויות טיפול בתע"כ [37] נימנו טיפולים פרמקולוגיים שונים שלא הראו יעילות טיפולית, כגון מוקלובמיד, סולבוטמין, אציקלוביר, הורמון גדילה ועוד.

בעבודות שנבדקו בהן טיפולים אימונולוגיים נמצאו תוצאות סותרות או היעדר השפעה מיטיבה. בין הדגמים הטיפוליים שנבדקו במאמר סקירה של טיפולים שונים בתע"כ [37] היו מתן אימונוגלובולינים, אינטרפרון וטיפול נוגד-היסטמינים.

נבחנו כיווני טיפול רבים עבור תע"כ. עם זאת, העובדה כי אלו לא הביאו לקביעת הוריות ברורות וחד-משמעיות לטיפול בתע"כ, מעידה על חוסר בתוצאות מובהקות עם בסיס הסכמה רחב בהקשר של טיפול מסוים. עם זאת, מהמחקרים שהוצגו כאן מסתמנים הן הטיפול ההתנהגותי הקוגניטיבי והן הפעילות הגופנית המדורגת כטיפולים שאולי יוכלו לתת תשובה, גם אם חלקית, ללוקים בתע"כ.

לסיכום, תיסמונת העייפות הכרונית מתאפיינת בעייפות קשה הגורמת לפגיעה ביכולת התיפקוד התקינה במישלב עם תסמינים לא סגוליים אחרים. עקב ההסתמנות הטיפוסית, היעדר גורם ידוע והקושי האיבחוני הנובע מהגדרת המחלה, קיימת בעיה בדימוי שיש למחלה מצד החולה, הרופא והחברה. משום כך, ועקב סיבות נוספות שהוזכרו כאן, שיעור החולים המאובחנים נמוך מאוד. בתע"כ קיימת תחלואה פסיכיאטרית נלווית בשיעור גבוה, וכן קיימים מאפיינים דמוגרפיים אופייניים (שהבולט בהם הוא מין נקבה). לא ידועה אטיולוגיה ברורה הקשורה בוודאות להופעת תע"כ. סיבות רבות להופעת המחלה (כגון גורמים נגיפיים, חיסוניים, עצביים וכדו') נבדקו. חלקן עם תוצאות חיוביות, אך לא קיימת הסכמה באשר לאף אחת מהן. על כן, ניתן לשער כי זוהי מחלה רב-מערכתית שהאטיולוגיה שלה נסמכת על מישלב תרומתם של גורמים שונים. אין הנחיות מוגדרות לטיפול בתע"כ, למרות שנבדקו טיפולים אפשריים רבים. עם זאת מצטברות ראיות לכך, שטיפול התנהגותי קוגניטיבי וטיפול בפעילות גופנית מדורגת הם בעלי מידה מסוימת של השפעה מיטיבה הן להפחתת העייפות והן לשיפור רמת התיפקוד. למרות שחלה התקדמות מסוימת בידע על תע"כ, הוא עדיין מועט. יידרש עוד מחקר רב בתחום כדי להגיע להבנה שלמה של המחלה ולאפשר מתן טיפול יעיל ללוקים בה.

ב י ב ל י ו ג ר פ י ה

1. *Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE & al*, A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med*, 1991; 84: 118-21.
2. *Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR & al*, Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust*, 1990; 153: 522-8.
3. *Fukuda K, Straus SE, Hickie I & al*, The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*, 1994; 121: 953-9.
4. *Wessely S, Nimnuan C & Sharpe M*, Functional somatic syndromes: one or many? *Lancet*, 1999; 354: 936-9.

23. *Yamamoto S, Ouchi Y, Onoe H & al*, Reduction of serotonin transporters of patients with chronic fatigue syndrome. *Neuroreport*, 2004; 15: 2571-4.
24. *Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG & al*, Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 1996; 347: 858-61.
25. *Cleare AJ*, The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev*, 2003; 24: 236-52.
26. *Konstantinov K, von Mikecz A, Buchwald D & al*, Autoantibodies to nuclear envelope antigens in chronic fatigue syndrome. *J Clin Invest*, 1996; 98: 1888-96.
27. *von Mikecz A, Konstantinov K, Buchwald DS & al*, High frequency of autoantibodies to insoluble cellular antigens in patients with chronic fatigue syndrome. *Arthritis Rheum*, 1997; 40: 295-305.
28. *Glaser R, Padgett DA, Litsky ML & al*, Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun*, 2005; 19: 91-103.
29. *Deale A, Chalder T, Marks I & al*, Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 1997; 154: 408-14.
30. *Prins JB, Bleijenberg G, Bazelmans E & al*, Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2001; 357: 841-7.
31. *Sharpe M, Hawton K, Simkin S & al*, Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ*, 1996; 312: 702-6.
32. *Edmonds M, McGuire H & Price J*, Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004: CD003200.
33. *Black CD, O'Connor P J & McCully KK*, Increased daily physical activity and fatigue symptoms in chronic fatigue syndrome. *Dyn Med*, 2005; 4: 3.
34. *Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R & al*, Randomised, double-blind, placebo-controlled treatment trial of fluoxetine and graded exercise for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry*, 1998; 72: 485-90.
35. *Cleare AJ, Heap E, Malhi GS & al*, Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. *Lancet*, 1999; 353: 455-8.
36. *Peterson PK, Pheley A, Schroepel J & al*, A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*, 1998; 158: 908-14.
37. *Rimes KA & Chalder T*, Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*, 2005; 55: 32-9.

מחבר מכותב: יהודה שינפילד, מחלקה פנימית ב', מרכז רפואי

חיים שיבא, תל-השומר 52621

טלפון: 03-5302652, פקס: 03-5352855

דוא"ל: shoenfel@post.tau.ac.il