

Einkenni frá taugakerfi há sjúklingum með rauða úlfa á Íslandi

Sigurður Thorlacius^{1,2)}, Kristján Steinsson³⁾, Eiríkur Línal¹⁾, Jón G. Stefánsson¹⁾

Thorlacius S, Steinsson K, Línal E, Stefánsson JG

Neuropsychiatric manifestations in an unselected group of patients with systemic lupus erythematosus in Iceland

Læknablaðið 1996; 82: 378–83

Introduction: There has been substantial difference in the reported frequency of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE). This difference can at least partly be explained by methodological difference, especially in case identification.

Material and methods: A retrospective study in a group of 65 unselected SLE patients was performed. The study consisted of two parts: 1) a neuropsychiatric evaluation which included a review of the patient's charts and a neurological interview, 2) a structured psychiatric interview, i.e. the Diagnostic Interview Schedule.

Results: In part one 37 patients or 57% had positive findings, while in part two the number was 32 patients or 49%. Overall, 46 patients or 71% had experienced one or more neuropsychiatric manifestations. The most prevalent manifestations in part one were headache and psychoses, and in part two simple phobia, agoraphobia, social phobia and generalized anxiety. Approximately 25% of the patients were treated solely outside hospitals.

Conclusion: The unselected nature of this study gives a picture probably more representative of the

true neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus than previous studies of selected patient populations.

Ágrip

Inngangur: Tölur um tíðni einkenna frá taugakerfi há sjúklingum með rauða úlfa hafa verið mjög breytilegar. Þessa breytilegu tíðni má að minnsta kosti að hluta rekja til breytilegra rannsóknaraðferða, einkum við sjúkdómsgreiningu og val á efniviði.

Efniviður og aðferðir: Þessi afturskyggna rannsókn á 65 sjúklingum með útbreidda rauða úlfa skiptist í tvo hluta, annars vegar mat á einkennum frá taugakerfi (líkamlegum og geðrænum) með könnun á sjúkraskrá, viðtali og skoðun á taugakerfi og hins vegar með stöðluðum spurningalista um geðræn einkenni.

Niðurstöður: Í fyrrnefnda hlutanum höfðu 37 sjúklingar (57%) einkenni frá taugakerfi, en í þeim síðari höfðu 32 sjúklingar (49%) geðræn einkenni. Samanlagt höfðu 46 sjúklingar (71%) einhvern tíma haft einhver einkenni frá taugakerfi. Algengustu einkennum í fyrri hluta rannsóknarinnar voru höfuðverkur og alvarleg geðræn einkenni, en í síðari hlutanum einföld fælni, víðáttufælni, félagsfælni og kvíði. Um fjórðungur sjúklinganna hafði aðeins verið í meðferð utan sjúkrahúsa.

Ályktun: Það að sjúklingar í rannsókninni eru ekki valdir gefur væntanlega sannari mynd af áhrifum rauðra úlfa á taugakerfið en fyrri rannsóknir sem byggðar hafa verið á hópum valinna sjúklinga.

Frá ¹⁾geðdeild, ²⁾taugalækningadeild og ³⁾lyflækningadeild Landspítalans. Fyrirspurnir, bréfaskipti: Sigurður Thorlacius, Tryggingastofnun ríkisins, Laugavegi 116, 150 Reykjavík.

Inngangur

Útbreiddir rauðir úlfar (lupus erythematosus disseminatus) er langvinnur sjálfnámissjúkdómur sem einkennist af bólgu og skaða í mörgum líffærakerfum. Tölur um algengi frá Bandaríkjunum og Norðurlöndunum hafa verið á bilinu 28–51 á hverja 100.000 íbúa (1). Í nýlegri faraldsfræðilegri rannsókn á rauðum úlfum á Íslandi var sjúkdómurinn mun algengari hjá konum og reyndist algengi 35,9 á hverja 100.000 íbúa (1). Einkenni frá taugakerfi geta verið áberandi, svo sem krampar og heilablóðfall eða torgreindari, svo sem vitræn skerðing. Greining rauðra úlfa í taugakerfi byggist á klínísku mati, studdu af niðurstöðum ósérhæfðra rannsókna og útilokun annarra hugsanlegra skýringa, einkum óbeinna afleiðinga sjúkdómsins sjálfs og meðferðar við honum. Tölur um tíðni einkenna frá taugakerfi hjá sjúklingum með rauða úlfa hafa verið á bilinu 13–83% (2–12). Þessa breytilegu tíðni má að minnsta kosti að hluta rekja til breytilegra aðferða, einkum við greiningu.

Í þessari afturskyggju rannsókn eru könnuð áhrif rauðra úlfa á taugakerfið hjá óvöldum hópi sjúklinga þar sem ströngum skilmerkjum var beitt við greiningu og flokkun rauðra úlfa. Það að sjúklingarnir eru óvaldir í þessari rannsókn ætti að gefa réttari mynd af raunverulegri tíðni einkenna frá taugakerfi hjá sjúklingum með rauða úlfa en í flestum fyrri rannsóknum.

Efniviður og aðferðir

Þýði rannsóknarinnar voru allir skráðir sjúklingar með rauða úlfa á Íslandi árið 1990, sem verið höfðu í meðferð utan sem innan sjúkrahúsa og uppfylltu að minnsta kosti fjögur af alþjóðlega viðurkenndum greiningarskilmerkjum fyrir útbreidda rauða úlfa (ARA skilmerki frá 1982) (13).

Þegar rannsóknin var gerð var 91 sjúklingur með rauða úlfa skráður á landinu. Tuttugu og sex þeirra annað hvort gátu eða vildu ekki taka þátt í rannsókninni. Í rannsóknarhópnum voru því 65 sjúklingar, 62 konur og þrír karlar. Meðalaldur sjúklinganna var 49,3 ár (aldursbil 20–80 ár).

Rannsóknin fór fram veturinn og vorið 1990–1991. Samkvæmt fyrirfram ákveðinni rannsóknaráætlun var aflað upplýsinga um einkenni frá taugakerfinu, sem sjúklingar höfðu eða höfðu einhvern tíma haft. Rannsóknin skiptist í tvennt. Fyrri hlutinn fólst í að

kanna sjúkraskrár, bæði innan og utan sjúkrahúsa og í viðtali og skoðun sérfræðings í taugasjúkdómum. Skráð voru öll einkenni frá taugakerfinu, hvort sem þau höfðu komið fram fyrir eða eftir greiningu rauðra úlfa. Þar sem svið einkenna í taugakerfi sem fram geta komið í rauðum úlfum er mjög breitt og ekki er til þein skilgreining á þeim sem viðtæk samstaðarum, var lítið á einkenni frá taugakerfi hjá sjúklingum með rauða úlfa sem þátt í sjúkdómnum ef ekki fannst önnur skýring. Greining mígrenis og spennuhöfuðverkjar byggðist á alþjóðlega viðurkenndum skilmerkjum (14).

Í síðari hluta rannsóknarinnar fór fram mat á geðrænum einkennum á æviskeiðinu með kerfisbundnu greiningarviðtali fyrir geðræn einkenni (15) í íslenskri þýðingu (16), sem upprunalega var þróað til notkunar í geðfaraldsfræðilegum rannsóknum. Notuð var tölvufærð útgáfa (17) í íslenskri þýðingu (18). Þessi útgáfa er jafngild hefðbundnu útgáfunni, en hefur þá kosti að hlaupa sjálfkrafa milli kafla og spurninga eftir eðli svara og að vinna sjálfkrafa úr sjúkdómseinkennum og greiningum í lok viðtals (19). Með notkun þessa greiningarviðtals er unnt að meta tilvist 43 algengustu greininganna í greiningarkerfi bandarísku geðlækna-samtakanna (DSM-III) (20). Áreiðanleiki greiningarviðtalsins við að ákvarða greiningar samkvæmt ofangreindu greiningarkerfi (21) hefur reynst mikill (22). Við samanburð á því að ófaglærðir legðu kerfisbundna greiningarviðtalið fyrir sjúklinga og klínísku mati mátti fremur rekja ósamræmi til mismunandi svara svarenda en til mistaka hjá spyrli (23).

Til samanburðar var notaður hópur 862 Íslendinga sem nýlega hafði svarað greiningarviðtalinu í geðfaraldsfræðilegri könnun (24). Rannsóknarþýðið þar var helmingur Íslendinga sem fæddist árið 1931 og var búsettur á Íslandi 1. desember 1986. Af þeim 1195 sem valdir voru með tilviljunarúrtaki uppfylltu 90 ekki kröfur rannsóknarinnar og 18 létust áður en til viðtals kom. Þannig komu 1087 einstaklingar til greina og reyndist þátttaka því rúmlega 79%. Báðir hóparnir komu bæði frá þéttbýli og strjálbýli. Þar sem meðalaldur samanburðarhópsins er 10 árum hærri en hópsins með rauða úlfa ætti að vera heldur hærri æviskeiðstíðni geðrænna vandamála hjá samanburðarhópnum.

Rannsóknarhóparnir voru bornir saman með kí-kvaðrat prófum og Fishers prófi (25).

Eru marktækniðurstöðurnar fengnar með tvíhliða prófun.

Niðurstöður

Í fyrri hluta rannsóknarinnar höfðu 37 sjúklingar með rauða úlfa (57%) einkenni frá taugakerfi, en í síðari hlutanum 32 sjúklingar (49%) og samanlagt höfðu 46 sjúklingar (71%) fengið eitt eða fleiri einkenni frá taugakerfi.

Niðurstöður fyrri hluta rannsóknarinnar eru sýndar í töflu I. Höfuðverkur var algengasta einkennið og gedrof það næstalgengasta.

Sjúklingarnir þrír með flog höfðu allir mót-efni gegn tvístrengja DNA. Í einu tilviki voru flogin á meðal fyrstu einkenna rauðra úlfa, er sjúklingurinn fékk bráða heilabólgu og útbreidda krampa, sem þróuðust yfir í síflog. Síðan hefur sjúklingurinn notað krampalyf og fær nú stöku sinnum staðbundin eða útbreidd flog. Annar sjúklingur hafði í nokkur ár fengið staðbundin flog með flóknum einkennum (gagnaugablaðsflog) og útbreiddum krömpum í kjölfarið, þegar önnur einkenni rauðra úlfa komu fram. Þessi sjúklingur notar stöðugt krampalyf. Þriðji sjúklingurinn fékk heilablóðfall 20 árum eftir að fyrstu einkenni rauðra úlfa komu fram. Í kjölfarið kom staðbundin flogaveiki sem krafist hefur stöðugrar krampalyfjameðferðar.

Hjá sjúklingnum með rykkjabrettur (chorea) birtust önnur einkenni rauðra úlfa ekki fyrir en nokkrum árum síðar. Hreyfitruflunin kom

Table I. *Neuropsychiatric manifestations in 65 patients with systemic lupus erythematosus.*

Manifestation	Number of patients
Headache:	27
Migraine-type only	5
Tension-type only	15
Both migraine- and tension-type	7
Psychosis*	9
Epileptic seizures	3
Ischemic stroke	2
Cranial nerve involvement	2
Chorea	1
Encephalitis	1
Retinal vasculitis	1
Anterior spinal artery syndrome	1
Polyradiculoneuropathy	1

* including both delusional and severe affective states.

fram í báðum höndum á meðgöngu, sem endaði með fósturláti. Rykkjabretturarnar dvínuðu smám saman á tveimur árum og hafa síðan ekki sést, hvorki við eftirlit eða á síðari meðgöngum. Þessi sjúklingur hefur háan styrk mótefna gegn fosfórlípíðum.

Annar sjúklinganna sem fékk heilablóðfall fékk fyrst áfall 29 ára og annað sex árum síðar. Sjúklingur hefur háan styrk mótefna gegn fosfórlípíðum. Hinn sjúklingurinn fékk heilablóðfall 65 ára og hefur vægt aukinn styrk mótefna gegn fosfórlípíðum. Af áhættuþáttum fyrir heilablóðfall hafði sjúklingur annars aðeins vægan háþrýsting. Að auki fékk einn sjúklingur segamyndun í fremri mænuslagæð. Ekki

Table II. *The within group prevalence of psychiatric diagnoses* found in systemic lupus erythematosus (SLE) women compared to a population group of women.*

Psychiatric diagnosis (DSM-III)	SLE (n=62)	Population (n=421)	P**
Any diagnosis	49%	55%	ns
Specific Disorders:			
Schizophrenia	1.6	0	ns
Major depression	6.4	7.8	ns
Atypical bipolar disorder	1.6	0.5	ns
Obsessive-compulsive disorder	1.6	2.1	ns
Dysthymia	1.6	10.7	P <0.05
Somatization	1.6	0.5	ns
Antisocial personality	1.6	0	ns
Generalized anxiety	16.1	32.2	P <0.02
Agoraphobia with panic	6.4	2.6	P <0.02
Agoraphobia without panic	17.7	4.8	P <0.0001
Social phobia	17.7	4.5	P <0.0001
Simple phobia	25.8	10.2	P <0.001
Alcohol abuse	6.4	8.5	P <0.05
Alcohol dependence	1.6	1.9	ns

* A lifetime psychiatric diagnosis calculated by accumulating symptoms during lifetime to present day.

** All significant differences are two-tailed and obtained by Fisher's Exact Test.

hafa mælst hjá honum mótefni gegn fosfórlípíðum.

Hjá nokkrum sjúklinganna komu fyrstu einkenni rauðra úlfa frá taugakerfinu, meðal annars hjá sjúklingi sem fékk fjöltauga- og rötakvilla, með kraftskerðingu í ganglimum og öðrum sjúklingi sem fékk sjóntruflanir vegna æðabólgu í sjónhimnu.

Þar sem einungis þrjár karlar voru í hópnum með rauða úlfa slepptum við körlum í samanburði þessa hóps og samanburðarhópsins (tafla II). Í greiningarviðtalinu fyrir geðræn einkenni kom ekki fram tölfræðilega marktækur munur á algengi geðrænna einkenna hjá konum með rauða úlfa og konum í samanburðarhópnum. Hjá konum í hópnum með rauða úlfa var meðalföldi geðrænna greininga hjá einstaklingi 2,5, en hjá konum í samanburðarhópnum 1,2. Algengasta geðræna greiningin hjá konum með rauða úlfa var einföld fælni ($n=16$), næst komu félagsfælni og víðáttufælni án hræðslukasta ($n=11$) og síðan kvíði ($n=10$), en aðrar greiningar komu fram hjá innan við 10% sjúklinganna. Það var ekki tölfræðilega marktækur munur milli hópanna nema hvað varðar kvíða, fælni, vægt þunglyndi og áfengismisnotkun. Víðáttufælni án hræðslukasta og félagsfælni voru mun algengari í hópnum með rauða úlfa en samanburðarhópnum.

Umræða

Í hópi 65 sjúklinga með rauða úlfa höfðu 71% (46 sjúklingar) haft eitt eða fleiri einkenni frá taugakerfinu. Í fyrri rannsóknnum hefur tíðni þessara einkenna hjá sjúklingum með rauða úlfa verið talsvert breytileg. Futrell og félagar greindu einkenni frá taugakerfi hjá 69% sjúklinga sinna með rauða úlfa (11), Feinglass og félagar hjá 51% (3), Gibson og Myers hjá 51% sjúklinga (4), Grigor og félagar hjá 50% (6) og Abel og félagar hjá 43% sjúklinga (5). Omdal og félagar greindu hins vegar einkenni frá taugakerfi hjá flestum sjúklinga sinna með rauða úlfa (83%) (2), en Sibley og félagar einungis hjá 18% sjúklinga með rauða úlfa (12). Það torveldar í mörgum tilvikum samanburð niðurstaðna einstakra rannsókna hve mismunandi aðferðum hefur verið beitt við val á sjúklingum og að ekki hafa verið notaðar staðlaðar aðferðir við greiningu taugafræðilegra og geðrænna einkenna frá taugakerfinu (1,10,26). Hætta er á ofmati á alvarlegum einkennum sjúkdómsins í rannsóknnum sem

byggjast alfarið á sjúklingum innan sjúkrahúsa (1). Sumar rannsóknir beinast bæði að einkennum frá miðtaugakerfi og úttaugakerfi (3,5,6,11), en aðrar aðeins að einkennum frá miðtaugakerfi (2,4,12) eða undanskilja ákveðin einkenni, svo sem persónuleikabreytingar, geðdeyfð, höfuðverk og hugsýki (12). Næmari greiningarpróf, svo sem mæling kjarnamótefna og aukin meðvitund um rauða úlfa hefur orðið til þess að fleiri væg tilfelli sjúkdómsins hafa verið greind og meðhöndluð utan sjúkrahúsa á síðari árum (1,26). Þetta torveldar enn samanburð við eldri rannsóknir. Auk þess getur verið mjög erfitt að greina á milli hvort einkenni eru bein afleiðing rauðra úlfa eða óbein afleiðing sjúkdómsins, svo sem vegna efnaskiptatruflunar, sýkingar eða lyfjameðferðar. Geðræn einkenni hjá sjúklingum með rauða úlfa hafa til dæmis reynst geta verið afleiðing félagslegs álags fremur en sjúkdómsins sem slíks (27).

Það að þrjár af 65 sjúklingum með rauða úlfa (4,6%) hafi flogaveiki bendir til að þetta einkenni sé algengara í rauðum úlfum en almennt gerist, en algengi flogaveiki í þjóðfélaginu hefur greinst um eða innan við 0,6% (28,29). Þessir þrjár sjúklingar hafa mótefni gegn tvístrengja DNA, sem ekki tengist rauðum úlfum sem framkallaðir eru af lyfjum. Tíðni í þessari rannsókn sem byggir á heilli þjóð, er heldur lægri en í rannsóknnum sem byggja á sjúklingum innan sjúkrahúsa frá Mackworth-Young og Hughes (30) og Omdal (2) og mun lægri en í mjög völdum sjúklingahópi Feinglass og félaga (3).

Rykkjabrettur eru sjaldgæfar í rauðum úlfum, en hafa verið tengdar mótefnum gegn fosfórlípíðum (3,31) og koma gjarnan fram snemma á sjúkdómsferlinu (31). Í rannsókninni fékk einn af 65 sjúklingum með rauða úlfa rykkjabrettur og voru þær fyrstu einkenni rauðra úlfa. Styrkur mótefna gegn fosfórlípíðum var hár.

Við greindum mígreni hjá 12 af 65 sjúklingum með rauða úlfa (18,5%). Þessi tíðni er ekki hærri en ævialgengi mígrenis samkvæmt nýlegri danskri rannsókn með handahófsúrtaki (32), sé tekið með í reikninginn að mígreni er algengara hjá konum en körlum og að rauðir úlfar eru mun algengari hjá konum en körlum. Höfuðverkur af spennugerð hjá 22 af 65 sjúklingum með rauða úlfa (33,9%) er lægri tíðni en í rannsókn með handahófsúrtaki (32).

Í rannsókninni reyndist heildarhlutfall

þeirra sem fengu einhvers konar ævigreiningu geðrænna einkenna jafnt hjá sjúklingum með rauða úlfa og viðmiðunarhópnum (49%). Hjá Lim og félögum (10) og Hay og félögum (26) var algengi geðrænna einkenna ekki heldur hærra hjá hópi sjúklinga með rauða úlfa en hópi sjúklinga með iktsýki. Hjá konum með rauða úlfa var meðalfjöldi geðrænna greininga hjá einstaklingi hins vegar 2,5, en í viðmiðunarhópi kvenna 1,2. Þetta er sambærilegt við niðurstöðu Lim og félaga (10), þar sem fjöldi geðrænna einkenna var marktækt meiri samhliða rauðum úlfum en í viðmiðunarhópnum og einkenni sjúklinga með rauða úlfa voru alvarlegri. Í yfirlitsgrein Adelman, Saltiel og Klinenberg (33) var tíðni geðrænna einkenna 60%. Þetta er nokkru hærri tala en í okkar rannsókn, sem gæti skýrst af því að sjúklingahópur okkar er ekki valinn. Okkar hópur ætti því að gefa betri mynd af algengi geðrænna einkenna hjá sjúklingum með rauða úlfa almennt. Algengi víðáttufælni án hræðslukasta er marktækt hærra í hópi sjúklinga með rauða úlfa en viðmiðunarhópnum. Þetta gæti að minnsta kosti að einhverju leyti skýrst af því að sjúklingar með rauða úlfa fari hjá sér vegna þeirra áberandi húðútbrotta sem fylgt geta sjúkdómnum.

Þekkt er að vitræn skerðing getur fylgt rauðum úlfum. Í nýlegri rannsókn greindu Hanly og félagar vitræna skerðingu hjá 21% sjúklinga með rauða úlfa með taugasálfræðilegum prófum (34). Í okkar rannsókn greindist ekki umtalsverð vitræn skerðing hjá neinum sjúklinganna þegar þeir komu til skoðunar og hún kom heldur ekki fram í fyrri sögu. Þar sem slík einkenni eru hins vegar oft tímabundin og fela í sér tímabundna minnisskerðingu álitum við sérstaka afturskyggnu athugun á þessu vandamáli svo óáreiðanlega að hún ætti ekki rétt á sér.

Skörun við aðra sjálfnæmissjúkdóma er algeng í rauðum úlfum, meðal annars við vöðvaslensfár (35). Í rannsókninni höfðu nokkrir sjúklingar með rauða úlfa einhver einkenni í sjúkrasögu sem bentu til óeðlilegrar vöðvaþreytu (en ekkert hlutlægt að finna við skoðun), en skilmerki fyrir greiningu vöðvaslensfárs voru ekki uppfyllt í neinu tilviki og mótefni gegn nemum asetýlkólíns voru ekki til staðar í blóði.

Þar sem þetta er afturskyggn rannsókn reyndum við ekki að tengja einkenni frá tauga-

kerfi við almenna klíníska virkni rauðra úlfa eða niðurstöður rannsókna. Ekki er fjallað um niðurstöður lífeðlisfræðilegra rannsókna, geislagreiningar eða segulómunar taugakerfis, þar sem slíkar rannsóknir höfðu aðeins farið fram í völdum tilvikum og voru ekki hluti rannsóknaráætlunarinnar.

Verkjavandamál voru skoðuð hjá þessum sama hópi sjúklinga með rauða úlfa. Niðurstöðurnar hafa þegar verið birtar (36).

Rannsóknir á einkennum frá taugakerfi í óvöldum hópum sjúklinga með rauða úlfa hafa verið fáar (10). Í þessari rannsókn er tilvísunarskekkja lítil og ættu niðurstöðurnar að gefa réttari mynd af sköddun taugakerfis í rauðum úlfum en flestar fyrri rannsóknir. Þar sem einkenni frá taugakerfi í rauðum úlfum eru oft tímabundin og án eftirstöðva myndi afturvirkni þessarar rannsóknar fremur leiða til vangeiningar en ofgreiningar.

Þakkir

Þessi rannsókn var styrkt af Vísindasjóði Íslands. Við þökkum Gyðu Kristinsdóttur fyrir mikilvæga aðstoð við að leggja fyrir greiningarviðtalið fyrir geðræn vandamál.

HEIMILDIR

1. Guðmundsson S, Steinsson K. Systemic lupus erythematosus in Iceland 1975 through 1984. A nationwide epidemiological study in an unselected population. *J Rheumatol* 1990; 17: 1162-70.
2. Omdal R, Mellgren SI, Husby G. Clinical neuropsychiatric and neuromuscular manifestations in systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 1988; 17: 113-7.
3. Feinglass EJ, Arnett FC, Dorsch CA, Zizic M, Stevens MB. Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. *Medicine* 1976; 55: 323-39.
4. Gibson T, Myers AR. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1976; 35: 398-406.
5. Abel T, Gladman DD, Urowitz MB. Neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1980; 7: 25-33.
6. Grigor R, Edmonds J, Lewkonja R, Bresnihan B, Hughes GRV. Systemic lupus erythematosus. A prospective analysis. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 121-8.
7. Devinsky O, Petito CK, Alonso DR. Clinical and neuropathological findings in systemic lupus erythematosus: the role of vasculitis, heart emboli, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Neurol* 1988; 23: 380-4.
8. Estes D, Christian CL. The natural history of systemic lupus erythematosus by prospective analysis. *Medicine* 1971; 50: 85-95.
9. Wendell AW, Hughes GRV. Rheumatic disease in Jamaica. *Ann Rheum Dis* 1979; 38: 320-5.
10. Lim L, Ron MA, Ormerod IEC, David J, Miller DH, Logsdail SJ, et al. Psychiatric neurological manifesta-

- tions in systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1988; 249: 27-38.
11. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology* 1992; 42: 1649-57.
 12. Sibley JT, Wojciech P, Olszynski WP, Decoteau WE, Sundaram MB. The incidence and prognosis of central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 47-52.
 13. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
 14. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8/Suppl. 7.
 15. Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. The national institute of mental health diagnostic interview schedule. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 381-9.
 16. Stefánsson JG, Línal E. Greiningarviðtal fyrir geðsjúkdóma DIS IIIA. Reykjavík: Háskólaútgáfan, F9009, 1990.
 17. The Computerized Diagnostic Interview Schedule [computer program]. Ottawa: Ottawa Civic Hospital, 1986.
 18. Björnsson JK. Greiningarviðtal (tölvuútgáfa). Reykjavík: Geðdeild Landspítalans, 1989.
 19. Bluin AG, Perez EL, Bluin JH. Computerized administration of the diagnostic interview schedule. *Psychiatry Res* 1988; 23: 335-44.
 20. Robins LN. The development and characteristics of the NIMH diagnostic interview schedule. In: Weissmann MM, Myers JK, Ross CE, eds. *Community surveys of psychiatric disorders*. New Brunswick: Rutgers University Press, 1986; 403-27.
 21. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1980.
 22. Robins LN, Helzer JE, Ratcliff KS, Seyfried W. Validity of the Diagnostic Interview Schedule, version II: DSM-III diagnoses. *Psychol Med* 1982; 12: 855-70.
 23. McLeod JD, Turnbull JE, Kessler RC, Abelson JM. Sources of discrepancy in the comparison of a lay-administered diagnostic instrument with clinical diagnosis. *Psychiatry Res* 1990; 31: 145-59.
 24. Stefánsson JG, Línal E, Björnsson JK, Guðmundsdóttir Á. Lifetime prevalence of specific mental disorders among persons born in Iceland in 1931. *Acta Psychiatr Scand* 1991; 84: 142-9.
 25. Ferguson GA. *Statistical Analysis in Psychology and Education*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1976.
 26. Hay EM, Black D, Huddy A, Creed F, Tomenson B, Bernstein RM, et al. Psychiatric disorder and cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 411-6.
 27. Hay EM, Isenberg DA. Autoantibodies in central nervous system lupus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 329-32.
 28. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. *Epilepsia* 1975; 16: 1-66.
 29. Guðmundsson G. *Epilepsy in Iceland. A clinical and epidemiological investigation*. Copenhagen: Munksgaard, 1966.
 30. Mackworth-Young CG, Hughes GRV. Epilepsy: an early symptom of systemic lupus erythematosus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 185.
 31. Asherson RA, Derksen RH, Harris EN, Bouma BN, Gharavi AE, Kater L, et al. Chorea in systemic lupus erythematosus and „lupus-like“ disease: association with antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1987; 16: 253-9.
 32. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991; 11: 129-34.
 33. Adelman DC, Saltiel E, Klinenberg JR. The Neuropsychiatric manifestations of systematic lupus erythematosus: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 185-99.
 34. Hanly JG, Fisk JD, Sherwood G, Jones E, Jones JV, Eastwood B. Cognitive impairment in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1992; 19: 562-7.
 35. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Associated disorders in myasthenia gravis: autoimmune diseases and their relation to thymectomy. *Acta Neurol Scand* 1989; 80: 290-5.
 36. Línal E, Thorlacius S, Stefánsson JG, Steinsson K. Pain and pain problems among subjects with systemic lupus erythematosus in Iceland. *Scand J Rheumatol* 1993; 22: 10-3.