

Bericht

Erkenntnisstand zum „Chronic Fatigue Syndrome“ (CFS)

Erlass des BMG vom 13.02.2014

Bezug AOLG Beschluss vom 13./14. November 2013, TOP 10.14 „Verbesserung der Situation von Menschen mit Chronic Fatigue Syndrom (CFS)“

Adressat:

RKI (unter Einbeziehung der Kommission Umweltmedizin)

Berichtsstruktur:

- Textteil (18 Seiten)
- Anhang (8 Seiten)
 - mit 5 Abbildungen, 1 Tabelle, 1 Liste

Datum: Januar 2015

Inhaltsverzeichnis

	Querverweis zum Anhang	Seite
Deckblatt		1
Verzeichnis		2
Präfix		3
Literaturselektion	Fig. 1 Literaturübersicht	3-4
Falldefinitionen/Prävalenz	Liste	4-5
Symptomkategorien	Fig. 2	6
Subjektive Befindlichkeit	Fig. 3	7
Modellsynopse	Fig. 4	7-8
Dysregulationen bei CFS/ME	Fig. 4 Literaturübersicht	8-10
Exponierende und prädisponierende Faktoren	Fig. 4 Literaturübersicht	10-11
Diagnostik	Fig. 5	11-12
Therapie	Fig. 5	12-13
Schlussfolgerungen		13-14
Literaturverzeichnis		14-18

Präfix

Das Anliegen der AOLG, „die Erkenntnisse über das häufig als Umwelterkrankung angesehene CFS aufzubereiten“ ist nachvollziehbar angesichts eines heterogenen Krankheitsbildes mit ungeklärter Ätiologie, uneinheitlichen Fallkriterien, sowie unsicherer Differentialdiagnostik und divergenten Therapieansätzen.

Diese Ausgangslage verdeutlicht gleichzeitig, dass eine umfassende Aufbereitung des Kenntnisstandes den Rahmen der im FG 22 für eine solche Anfrage verfügbaren personellen Ressourcen sprengen würde. Im FG 22 gibt es zudem keine genuine Expertise zu CFS/ME, was eine verlängerte Einarbeitung erforderlich machte. Darüber hinaus erwies sich der Umweltbezug als eher gering und die damit begründete Adressierung an die Kommission Umweltmedizin als nachgeordnet.

Um dem Anliegen der AOLG und dem Auftrag des BMG trotz dieser Einschränkungen bestmöglich nachzukommen, haben wir uns bemüht, die wichtigsten Übersichtsarbeiten in der Literatur der letzten 5 Jahre herauszufiltern und thematisch auf Fallkriterien, Symptomkategorien, subjektive Befindlichkeit der Betroffenen, Modelle zu Risikofaktoren und Perpetuierung chronischer Entwicklungen, sowie derzeit diskutierte Diagnose- und Therapieoptionen zu fokussieren. Der Bezug auf Übersichtsarbeiten (2009-2014) war eine notwendige Beschränkung. Der Bericht stützt sich damit auf evaluierte Daten und Erkenntnisse Dritter, ohne eine Bewertung der Methoden vornehmen zu können. Die Evaluierung von neueren Originalarbeiten war bis auf Ausnahmen in dem verfügbaren Zeitrahmen nicht möglich.

Die gesamte Literatur stammt aus dem englischen Sprachraum. Wir haben die im Anhang beigefügten fünf Abbildungen, die graphische Aufbereitungen der oben genannten Schwerpunkte darstellen, entsprechend in Englisch abgefasst.

Der besseren Lesbarkeit halber haben wir uns entschieden, den Textteil nicht durch die Abbildungen zu unterbrechen, sondern diese in einem separaten Anhang zu belassen. Text und Anhang des Berichts sind aber gemeinsam in einem PDF-Portfolio zugänglich.

Basierend auf den genannten Limitationen verstehen wir den nachfolgenden (in Etappen erstellten) Bericht als erste Bestandsaufnahme.

Literaturselektion

Wir haben eine systematische Literaturrecherche in Pubmed durchgeführt mit dem Suchkriterium „Chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis“. Wie aus **Fig. 1** im **Anhang** ersichtlich, wurden 6285 Titel und Abstracts gelistet (Stand 02.04.2014). Nach Filterung auf Reviews, die letzten 5 Jahre, Zugänglichkeit von Volltext und Beschränkung auf Humanstudien ergaben sich 223 Arbeiten, davon 202 in Englisch. Partiiell oder vollständig passend waren 62 Arbeiten, von denen

nach Entfernung redundanter Referenzen 42 selektiert wurden (Selektion Anhang, Fig. 1). Zusätzlich haben wir diese Basisliteratur durch verschiedene andere Quellen, z.B. aus der CDC Literaturdatenbank und zum Thema CFS/ME und Infektionen, um insgesamt 28 weitere Arbeiten ergänzt. Bei der abschließenden Überarbeitung im Juli 2014 wurde noch eine kürzlich erschienene systematische Übersichtsarbeit zum Thema „Exercise Immunology“ berücksichtigt (Nijs et al. 2014), da körperliche Aktivität und Immunsystemveränderungen bei CFS/ME zu den wichtigen, kontrovers diskutierten Themen zählen (Endstand 22.07.2014).

Die **Tabelle im Anhang** listet die selektierten 71 Referenzen nach acht thematischen Kategorien auf. Allein 20% der Übersichtsarbeiten betreffen die verschiedenen Falldefinitionen und Modelle, die zur Entstehung und Perpetuierung von CFS/ME diskutiert werden. Bei Umweltfaktoren (außer Infektionen) sind es hingegen nur 4-5%, ähnlich wie bei Schlaf und Genetik. Vergleichbar viele Übersichtsarbeiten verteilen sich auf die Themen CFS und Immunsystem, Infektionen, Klinik, Diagnose und Therapie, Neurologie/Verhalten und Prävalenz.

Die selektierte Literatur schließt auch fünf Referenzen über CFS bei Kindern und Jugendlichen ein (Van den Putte et al. 2006; Elgen et al. 2013; Katz and Jason 2013; Knight et al. 2013; Crawley 2014), auf die hier jedoch nicht eingegangen werden kann.

Falldefinitionen/Prävalenz

Nicht weniger als 20 Falldefinitionen wurden in der neuesten systematischen Übersichtsarbeit von einer skandinavischen Arbeitsgruppe identifiziert (Brurberg et al. 2014). In diesem Review wurden nach Qualitätskriterien insgesamt 38 Studien eingeschlossen, die CFS/ME Falldefinitionen evaluiert haben. In der Bilanz ließen heterogene Erhebungsmethoden und erhebliche methodische Schwächen der wenigen Validierungsstudien, die zu inkonsistenten Ergebnissen geführt hatten, keine gesicherte Bewertung zu. Zumindest wurde keine Falldefinition gefunden, die Patienten mit einer rein organischen Krankheitsätiologie (wie für ME gegenüber CFS postuliert) identifizieren konnte.

Die am häufigsten verwendete Definition ist die von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aus dem Jahre 1994 (Übersicht bei Prins et al. 2006). Auf Anwendung dieser Kriterien basieren auch die meisten Schätzungen zur Prävalenz von CFS/ME. Je nach Erhebungsmethode und Probanden/Patientengut kommt es zu signifikant differierenden Prävalenzschätzungen (Johnston et al. 2013b). In 14 Studien, die zwischen 2005 und 2011 publiziert worden waren, ergab sich eine durchschnittliche Prävalenz von 3,28% bei selbstberichteter gegenüber 0,76% bei ärztlich erfasster Symptomatik, sowie 0,87% bei bevölkerungsbasierten Stichproben gegenüber 1,72% aus der ärztlichen Primärversorgung. Zudem war die Heterogenität bei Selbstangaben sehr hoch, nicht jedoch bei ärztlicher Diagnose.

Frauen sind doppelt so häufig betroffen wie Männer, dennoch gibt es Studien mit gepoolten Datensätzen (Nijs et al. 2014). Im Vergleich zur weißen Bevölkerung werden bei anderen

ethnischen Gruppen höhere CFS-Prävalenzen gefunden. In England waren es basierend auf Health Surveys von 1998 bis 2000 (4281 Erwachsene) 0,8% gegenüber 3,5% bei pakistanischen Migranten. Die Unterschiede konnten zusammengenommen auf die schlechtere soziale Lage, körperliche Inaktivität, sowie Komorbidität von Angststörungen und Depressionen zurückgeführt werden (Bhui et al. 2011). Eine systematische Metaanalyse (33 Studien) ergab für die USA, dass im Vergleich zur weißen Majorität, Afro-Amerikaner ein 3fach erhöhtes Risiko, die indianische Ursprungsbevölkerung sogar ein 11fach höheres für CFS aufwiesen und schwerer erkrankten (Dinos et al. 2009).

Im **Anhang** ist ein **Überblick** über die drei gebräuchlichsten **Falldefinitionen** zusammengestellt, die CDC Definition aus den USA von 1994, die kanadischen klinisch-basierten Kriterien (CCC) von 2003 und die internationalen Konsensus Kriterien (ICC) von 2011 (Carruthers et al. 2011).

Gemeinsam ist allen Fallkriterien die Zielsetzung, den uneinheitlichen multi-systemischen Symptomkomplex, der das Leitsymptom eines ungeklärten Erschöpfungs- und Ermüdungssyndrom begleiten kann, zu operationalisieren. Eine kritisch vergleichende Detailanalyse der Kriterien wurde kürzlich publiziert (Christley et al. 2012).

In **Fig. 2 (Anhang)** sind die begleitenden Symptomkategorien veranschaulicht, die Eingang in die genannten Falldefinitionen gefunden haben und den gleichen Organbereichen (Neurokognitives System, Immunsystem, Gastrointestinal- System; Energiestoffwechsel [nur ICC]) zuzuordnen sind. Es gibt aber nicht nur Überlappungen, sondern teilweise beträchtliche Unterschiede, insbesondere was die Neben- und Ausschlusskriterien anbelangt. So fokussieren die kanadischen Kriterien (CCC) verstärkt auf schwere körperliche und kognitive Funktionsbeeinträchtigungen und eine bessere Standardisierbarkeit im Vergleich zu den CDC Kriterien. Die ICC Kriterien beziehen wie die CCC auch Kinder und Jugendliche ein und fokussieren auf ME und Schweregrad-Kategorien. Fibromyalgie (FM) wird in den ICC Fallkriterien zur ME ausgeschlossen. Ob sich die Differenzierungen (hormonell, genetisch u.a.; Abbi and Natelson 2013) bestätigen lassen, ist allerdings offen.

Australische Experten plädierten kürzlich für die zukünftige Übernahme der ICC (Johnston et al. 2013a). Auch US-Daten berichteten aktuell über eine bessere Abgrenzung von ME über die ICC Kriterien (Jason et al 2014). Die Debatte ist jedoch noch nicht abgeschlossen (Broderick 2012; van der Meer and Lloyd 2012).

Unabhängig davon erscheint ein Unterschied diskussionswürdig, nämlich der Wegfall des Chronizitätskriteriums von mehr als 6 Monaten. Die Beibehaltung dieses Kriteriums erlaubt die Differenzierung zu Erkrankungen, die mit kürzeren Erschöpfungsperioden einhergehen und wäre von daher nach unserer Einschätzung kaum verzichtbar. Es bleibt das Problem, dass die verfügbaren Fallkriterien nach wie vor nicht empirisch sondern durch Experteneinschätzung abgeleitet sind und eine Validierung an der Heterogenität der Studien bisher gescheitert ist. Um dennoch eine tragfähige Klassifizierung der Patienten zu ermöglichen, erscheint es sinnvoller, pragmatisch auf Schweregrad und Symptommuster zu fokussieren, die Prognose und Behandlungserfolg anzeigen können, als weitere Fallkriterien zu entwickeln (Brurberg et al. 2014).

Symptomkategorien

Trotz bestehender Kontroversen hält die Mehrheit der CFS/ME Forscher das chronische Müdigkeitssyndrom CFS für ein komplexes heterogenes Syndrom, das multifaktoriell auf verschiedenen pathophysiologischen Störungen basiert, die sich aber phänotypisch in ähnlicher Symptomatik ausprägen, wie es bereits 2003 in dem wegweisenden Review amerikanischer Experten beschrieben wurde (Afari and Buchwald, 2003). Ob CFS als diskretes „Functional Somatic Syndrome“ (FSS) eingeordnet werden sollte, das aus verschiedenen Subphänotypen besteht und Risikofaktoren mit anderen FSS teilt, ist noch Teil der Debatte „one versus many“ (White 2010).

Um die Tragfähigkeit des Konstrukts „CFS“ über Ländergrenzen hinweg zu überprüfen, hat die „International Chronic Fatigue Study Group“ mit multivariater Analyse 37.724 Fälle aus 21 Ländern (die Mehrheit aus Australien, Kanada, UK, USA) analysiert, die zu 42% aus Populationsstudien und zu 52% aus der ambulanten Primärversorgung stammten (Hickie et al. 2009). Daraus wurden empirisch 5 Symptomdomänen generiert:

F1=Muskuloskeletale Schmerzen/Müdigkeit

F2=Neurokognitive Probleme

F3=Inflammation

F4=Schlafstörungen/Müdigkeit

F5=Stimmungsstörungen

Im Ergebnis wurden die Symptomdomänen als international gültig und geeignet angesehen zur Identifizierung von CFS-Patienten. Die Study Group sprach sich auch gegen Änderungen der CDC Fallkriterien von 1994 aus. Die Fokussierung auf Symptommuster statt neue Fallkriterien entspricht auch dem Ergebnis der neuesten Übersichtsarbeit (Brurberg et al. 2014).

Die mehreren Organsystemen zu zuordnenden Symptomkategorien (Fig. 2 im Anhang) sind im Einzelnen nicht spezifisch für CFS/ME, sondern treten in unterschiedlichen Kombinationen auch bei anderen chronischen Erkrankungen auf. Ein Großteil der klinischen Diagnostik basiert daher zuerst auf dem Ausschluss bekannter Grunderkrankungen. In einer populationsbasierten Studie des CDC lag der Prozentsatz von Ausschlussdiagnosen bei 29% in Selbstangaben (5623 Teilnehmer; Telefoninterview) und bei 36% nach ärztlicher Untersuchung (781 Teilnehmer) (Jones et al. 2009).

Die Ko-Morbidität von CFS/ME mit neuro-psychiatrischen Störungen, in erster Linie Major Depression, ist hoch und möglicherweise über Beeinträchtigungen des Immunsystems partiell assoziiert (Christley et al. 2013). Die Abgrenzung zu psychischen und psychosomatischen Störungen, die ebenfalls mit anhaltender Müdigkeit einhergehen, kann in der Praxis daher schwierig bis unmöglich sein. Übergänge bestehen auch zu den als Reaktion auf chronische Überbelastungen (insbesondere im Berufsalltag) auftretenden Müdigkeits-/Erschöpfungszuständen (im Sinne des Burnout-Syndroms).

Subjektive Befindlichkeit

Die Komplexität der Symptome und Symptomkategorien, die bei CFS/ME berichtet werden, sowie das Fehlen spezifischer Diagnoseverfahren belasten die Betroffenen über die stark beeinträchtigte subjektive Befindlichkeit und veränderte Selbstwahrnehmung hinaus durch Skeptizismus und tendenzielle Marginalisierung, sowohl seitens der Ärzteschaft als auch im sozialen Umfeld (Anderson VR et al. 2012). Darüber hinaus wurde in dieser kürzlich publizierten Meta-Analyse von 34 qualitativen Studien festgestellt, dass ein großer Teil der Ärzteschaft dazu neigt, CFS/ME psychiatrischen und psychosozialen Ursachen zuzuordnen, während die meisten Betroffenen von einer Erkrankung mit ungeklärten biologischen Ursachen ausgehen und sich stigmatisiert fühlen durch „Psychiatisierung“.

In einer der wenigen systematischen Literaturübersichten mit Fokus auf der subjektiven Befindlichkeit und den Bedürfnissen der von CFS/ME Betroffenen (Drachler et al. 2009) wurden 32 Studien, die die Sicht von 2500 CFS/ME Patienten einschlossen, berücksichtigt. Wie aus **Fig. 3 (Anhang)** hervorgeht, stehen Verstehen (inkl. Diagnose) und Management der Krankheit im Vordergrund. Darin eingebettet werden soziale und medizinische Unterstützung mit Anerkennung von und Informationen über die Erkrankung als besonders wichtig empfunden, ebenso wie Hilfe bei der Entwicklung von Strategien zur Bewältigung der Beeinträchtigungen und zur Erhaltung oder Wiedergewinnung von sozialer Teilhabe.

Aus Patientensicht wurden extreme Müdigkeit und Ermüdbarkeit, zu Behinderung führende Schmerzen und kognitive Einschränkungen als Hauptsymptome genannt (Anderson VR et al. 2012).

Modellsynopse

Die Komplexität der dem CFS/ME Syndrom zugeordneten Beschwerdebilder (Fig. 2) erfordert die Entwicklung von Modellen, die geeignet sind, die den Symptomen zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozesse zu erklären unter Einbindung fördernder und aufrechterhaltender Faktoren. Nach der vorliegenden Literatur sind wir der Auffassung, dass ein biologisches Modell mit Berücksichtigung psychosozialer Faktoren, wie von Maes und Twisk 2010 publiziert, zur Zeit die größte Plausibilität erkennen lässt. Andere Konzepte, wie z.B. das Konditionierungsmodell aus Japan, bei dem chronischer Stress und das langanhaltende Müdigkeitssignal zur Inaktivität konditionieren (Tanaka and Watanabe, 2010), haben sich nicht durchgesetzt.

In **Fig. 4 (Anhang)** stellen wir eine biologische Modellsynopse vor, die wir literaturbasiert entwickelt haben mit besonderer Berücksichtigung des oben erwähnten Modells von Maes und Twisk (2010). Die Modellsynopse erhebt nicht den Anspruch, das noch unverstandene Zusammenwirken exogener und endogener Einflüsse sowie individueller Wahrnehmung und Verarbeitung zu erklären. Jedoch integriert das Modell die bisher als relevant angesehenen Faktoren und Prozesse, die maßgeblich dazu beitragen, wie aus einem gesunden Menschen ein CFS/ME Patient werden kann. Als exponierende Einflussfaktoren berücksichtigen wir externe Faktoren (Umweltnoxen,

Infektionen) und interne Trigger (physiologischer und psychosozialer Stress), die auf ein gesundes Individuum mit individueller Prädisposition (genetische Faktoren) einwirken. In der Folge kann es bei chronischer Einwirkung zu Dysregulationen im Immunsystem, reaktivierten chronischen Infektionen und/oder Stoffwechselstörungen kommen, die insgesamt das Leitsymptom der extremen Müdigkeit auslösen und ihrerseits über Schlafstörungen und gestörte Kommunikation von Immunsystem und Gehirn (HPA-Achse) zu weiteren Symptombildungen einschließlich kognitiver Einbußen führen können. Entscheidend und konsistent mit der Krankheitsentwicklung ist, dass es durch die Symptome selbst zu Rückkopplungsschleifen kommt. Dabei werden weitere physiologische und psychosoziale Konsequenzen induziert, die die ursprünglichen Stressfaktoren verstärken und nicht nur zur Aufrechterhaltung der Erkrankung führen, sondern in einer fortschreitenden Abwärtsspirale des Krankheitsgeschehens münden können.

Als integraler Anteil wird ferner angenommen, dass kognitive Prozesse über die Fokussierung auf die Symptome und eine unterschätzende Perzeption der eigenen Leistungsfähigkeit ebenfalls zur Perpetuierung der Erkrankung beitragen (Knoop et al. 2010).

Dysregulationen bei CFS/ME

In der **Literaturtabelle** im **Anhang** sind die selektierten Referenzen unserer Recherche thematisch kategorisiert. Bezogen auf die bei CFS/ME berichteten multisystemischen Veränderungen (Immunsystem, Gehirn, neuroendokrines System, Schlaf) würde eine ausführliche Würdigung den Rahmen dieses Berichts sprengen. Daher haben wir uns zu einer nur punktuell detaillierten und ansonsten kursorischen Zuordnung der Referenzen entschlossen.

Immunsystem/Stress

Chronischer Stress, auch als kumulierter psycho-sozialer Stress, ist bei CFS-Patienten signifikant häufiger als bei Gesunden (Nater et al. 2011). Pro-inflammatorische Signalwege und erhöhte Zytokine (z.B. IL-6, TNF alpha) gehören zu den häufig berichteten Veränderungen des Immunsystems (Arnett and Clark, 2012; Maes et al 2012; Klimas et al. 2012; Morris et al. 2013), sind aber nicht spezifisch für CFS/ME (Raison et al. 2009). Inflammatorische Veränderungen werden u.a. auch bei Depressionen und CFS berichtet (Anderson G et al. 2012). Metabolische Veränderungen, die indirekt bis zur Entwicklung des metabolischen Syndroms führen können, sind bei CFS-Patienten doppelt so wahrscheinlich wie bei Gesunden, wie die CFS-Forschungsgruppe am CDC herausfand (Maloney et al. 2010). Neuroendokrinologische Störungen und eine dysfunktionelle HPA-Achse gehören ebenfalls zu den bedeutsamen Veränderungen, die bei CFS/ME berichtet werden (Papadopoulos and Cleare 2012; Silverman et al. 2010), sind aber ebenfalls kein Alleinstellungsmerkmal (Tak et al. 2011).

Gehirn/Verhalten/Schlaf

In der „International Classification of Diseases“ (ICD) der WHO wird das Chronische Müdigkeitssyndrom (ME/CFS) unter einer eigenen Diagnosenummer geführt (ICD G93.3; <http://www.icd-code.de/icd/code/G93.-.html>) und als neurologische Erkrankung mit immunologischer Dysfunktion und multisystemischer Neuropathologie beschrieben.

Wie oben erwähnt, gehört die Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit zu den von CFS/ME Patienten berichteten Kernbeschwerden (Drachler et al. 2009). Auf der Basis objektiver neuropsychologischer Tests hat sich jedoch eine Diskrepanz der negativen subjektiven Einschätzung zur tatsächlichen Leistungsfähigkeit gezeigt (Knoop et al. 2010). Kognitiven Prozessen wird auf dieser Grundlage eine bedeutende Rolle zur Aufrechterhaltung des Krankheitsstatus eingeräumt, wobei alle derartigen Modelle von zwei verschiedenen Arten von subjektiver Überzeugung ausgehen, erstens der Überzeugung, dass die Krankheit physische Ursachen hat und zweitens, dass Müdigkeit verringert werden kann durch Reduktion jeglicher Aktivität (Knoop et al. 2010).

Schmerzen gehören ebenfalls zu den als besonders beeinträchtigend empfundenen Kernbeschwerden, mit hoher Prävalenz von Muskelschmerzen (94%), Gelenkschmerzen (84%) und Kopfschmerzen (über 80%) (Nijs et al. 2012). Dennoch geht der heutige Forschungsstand davon aus, dass mögliche muskelbezogene Faktoren (Mastaglia 2012) nicht ursächlich sind, sondern vielmehr eine zentrale Überempfindlichkeit des Gehirns gegenüber Schmerzreizen, die nicht spezifisch für CFS/ME anzusehen ist (Nijs et al. 2012). Die Dysregulation der zentralen Schmerzverarbeitung wird als Verlust der Anpassungsfähigkeit an externe Stimuli gesehen, ähnlich wie die fehladaptierte Stressverarbeitung, die CFS/ME und depressive Patienten gemeinsam haben (van Houdenhove et al. 2010).

Nicht nur die ICD-Klassifikation der WHO (ICD G93.3), sondern auch die Internationalen Konsenskriterien für ME (ICC; Carruthers et al. 2011; **Fig 2 [Anhang]**) stellen die neurologischen Symptome sowie Kriterien für eine neuroimmunologische Erschöpfung nach Belastung in den Vordergrund und vermeiden den Begriff „CFS“. Dies konnte die Diskussion, ob CFS/ME eine neurologische Erkrankung ist, nicht beenden. Bei über 30% der Patienten kann der Funktionsverlust nicht organisch erklärt werden, andererseits werden psychotherapeutisch-basierte Behandlungen durchaus akzeptiert, solange die Patienten nicht als „psychiatrisch“ betrachtet werden, sodass für einen pragmatischen „Brückenschlag“ plädiert wird, der die physischen und mentalen Komponenten des Syndroms gleichermaßen berücksichtigt (Wojcik et al. 2011).

Nicht-erholsamer Schlaf, reduzierte Schlafqualität und überlange Schlafzeiten gehören zu den diagnostischen Kriterien von CFS/ME, aber die biologischen Ursachen sind ungeklärt. Die subjektive Wahrnehmung von nicht-erfrischendem Schlaf von CFS/ME Betroffenen konnte zumindest nicht auf Unterschiede in der Schlafarchitektur im Vergleich zu Gesunden zurückgeführt werden (Jackson and Bruck 2012). Dies wurde als Hinweis auf psychologische Faktoren bei der Einschätzung der

Schlafqualität hinweisen. Neurophysiologische Korrelate, die ein grundlegendes Defizit der Schlaffunktion belegen, konnten nicht gefunden werden (Mariman et al. 2013).

In Bezug auf Umwelttoxinen, z.B. Lösungsmittel, sind Beeinträchtigungen der Schlafqualität belegt (Viaene et al. 2009), aber diesbezügliche Studien im Hinblick auf die Entwicklung eines CFS/ME Syndroms gibt es bislang nach unserer Kenntnis nicht.

Exponierende und prädisponierende Faktoren

Mit Fokus auf exponierende Einflussfaktoren aus der physikalischen Umwelt wird CFS/ME in einem Atemzug mit Multiple Chemical Sensitivity (MCS), Fibromyalgie (FM), Sick Building Syndrome (SBS), sowie Electro-magnetic Fields Hypersensitivity (EHS) genannt und damit zu den umweltbezogenen Gesundheitsstörungen ungeklärter Ätiologie gezählt (de Luca et al. 2011; Wiesmüller 2013). Eine multisystemische Überempfindlichkeit gegenüber sub-toxischen Mengen diverser Chemikalien wird vor allem bei MCS untersucht. In den USA sollen schätzungsweise 15% der erwachsenen Bevölkerung mit chemischer Hypersensitivität belastet sein, wobei eine wachsende Anzahl löslicher organischer Substanzen (VOCs) des täglichen Gebrauchs als auslösend oder aufrechterhaltend für MCS berichtet wird, aber es fehlt an validierten, diagnostisch einsetzbaren Biomarkern (de Luca et al. 2011).

Für CFS/ME konnten mit unserer Review-basierten Literatursuche nur wenige Arbeiten (5%) identifiziert werden, die Umweltbelastungen thematisierten einschließlich der oben genannten Referenzen. In einer umfangreichen Übersichtsarbeit zum Risiko von Pestiziden für die Entwicklung chronischer Krankheiten (Mostafalou and Abdollahi 2013) wird auf ein Abstract aus dem Jahr 1994 verwiesen, in dem über ähnliche Störungen des Hypothalamus bei Insektizid-exponierten Patienten wie bei CFS-Patienten berichtet wird. Gänzlich auf hypothetischer Basis wird über das hochtoxische Schwermetall Cadmium und die Analogie neurologischer Schäden im Vergleich zu CFS/ME spekuliert (Pacini et al. 2012).

Infektionen

Im Gegensatz zu Einflussfaktoren aus der Umwelt (chemisch, physikalisch) hat die Beteiligung von Infektionen als initiale Trigger und Perpetuierungsfaktoren in der Literatur einen vergleichsweise großen Stellenwert (Devanur and Kerr 2006; Bansal et al. 2012). Dreiviertel der CFS-Patienten berichten initial über eine Grippe-ähnliche Erkrankung oder infektiöse Mononukleose (verursacht durch Epstein-Barr-Virus [EBV]) (Prins et al. 2006). Diese Beobachtung wurde daher auch Bestandteil der CDC Kriterien (1994). Insbesondere Herpesviren, die lebenslang persistieren und unter Immunsuppression aktiviert werden können, stehen seit langem im Fokus der CFS-Forschung, vor allem EBV (Glaser et al. 2005; Katz and Jason 2013; Loebel et al. 2014) und das humane Herpesvirus 6 (HHV-6; Ablashi et al. 2000). Chronischer Stress spielt als das Immunsystem

schwächender Faktor im Zusammenspiel mit Infektionen eine wichtige Rolle, z.B. bei der Förderung der Aktivierung von EBV (Bansal et al. 2012), die nachfolgend zur Bildung pro-inflammatorischer Zytokine und weiterer Dysregulationen auf metabolischer und immunologischer Ebene führt (siehe auch Fig. 4 [Anhang]). Initialer Stress zum Zeitpunkt einer akuten Infektion mit Parvoviren (Parvovirus B19) konnte die Entwicklung von CFS und Arthritis (1-3 Jahre später) voraussagen (Kerr and Matthey 2008). Der 2009 als Sensation geltende Report in Science, wonach 75% der CFS-Patienten mit einem Maus Leukämievirus, Murine Leukemia virus-related virus (XMRV), infiziert seien (Lombardi et al. 2009), hat sich nachfolgend nicht bestätigen lassen (z.B. bei Hong and Li 2012; Delviks-Frankenberry et al. 2012) und wurde von den Autoren zurückgezogen (Silverman et al. 2011; zitiert nach Lombardi im Verzeichnis).

Die stärksten Hinweise auf eine relevante Virusbeteiligung gibt es nach wie vor für EBV, das historisch bereits 1985 ursächlich mit einer chronischen CFS-ähnlichen Erkrankung assoziiert wurde. Nach dem Stand von 2005 gab es zwar Evidenz aber keinen Konsensus für eine EBV Ätiologie von CFS/ME (Glaser et al. 2005). Eine aktuelle Studie der Charité konnte zeigen, dass CFS Patienten die ersten Schritte der EBV-Reaktivierung offenbar nur mangelhaft kontrollieren können (Loebel et al. 2014), was möglicherweise ein neues Fenster für die Labordiagnose von CFS eröffnet.

Genetik

In einer aktuellen Übersichtsarbeit zu prädisponierenden genetischen Faktoren bei CFS/ME wurden 40 Studien ausgewertet (Landmark-Hoyvik et al. 2010) mit dem Ergebnis, dass die Identifizierung genetischer Marker durch die Heterogenität des Phänotyps, methodische Mängel und zu kleine Panel unergiebig geblieben ist und epigenetische Analysen gänzlich fehlen.

Wie bei der Literatur zur Beteiligung von Infektionen haben wir zum Thema Genetik nicht nur Reviews einbezogen. Von Kerr und Kollegen wurde in 88 Genen eine differentielle Expression bei CFS-Patienten (N=80) gegenüber gesunden Blutspendern (N=75) festgestellt. CFS war nach CDC-Kriterien diagnostiziert worden. Die Einordnung der Patienten nach dem Gesundheitsfragebogen SF-36 ergab eine Clusterung nach sieben Sub-Genotypen, wobei interessanterweise zahlreiche Gene ebenfalls bei EBV-Reaktivierung hochreguliert waren (Kerr et al. 2008). In einer späteren Studie hat sich die Subtyp-spezifische Assoziierung mit EBV sowie mit Enterovirus bestätigt (Zhang et al. 2010).

Diagnostik

Aus dem oben Gesagten geht hervor, dass es für CFS/ME keinen direkten diagnostischen Zugang gibt. Die diagnostische Unsicherheit betrifft einerseits die Ermittlung von Ausschlussgründen anderer Erkrankungen, die die chronische Erschöpfung verursacht haben könnten, andererseits die bis heute uneinheitlichen Fallkriterien. Das CDC in Atlanta hat für dieses für Patienten und Ärzte bestehende Dilemma einen praxisnahen Kompromiss gefunden und einen diagnostischen Leitfaden, das „CFS-Toolkit“ entwickelt <http://www.cdc.gov/cfs/pdf/cfs-toolkit.pdf>. Der CDC-Leitfaden ist in Varianten auch in Europa verbreitet (Avellaneda et al. 2009; Yancey and Thomas,

2012). Die ersten drei Schritte betreffen eine allgemeinärztliche Ausschlussdiagnostik über Anamnese, physische Untersuchung, mentalen Status (Fragebogen) und Laborbasisteste, d.h. Differentialblutbild, Blutsenkung, ALT, Gesamteiweiß, Albumin, Globulin, alkalische Phosphatase, Calcium, Phosphat, Blutglucose, Harnstoff, Elektrolyte und Kreatinin, TSH, Urinanalyse. Wenn andere Erkrankungen ausgeschlossen worden sind, kommen die vom CDC entwickelten Fallkriterien von 1994 zur Anwendung (**Fig. 2 und Liste, Anhang**), die die 6-Monatsfrist der Erschöpfung einschließen und 4 von 8 der folgenden Symptome fordern: Unwohlsein nach Anstrengung mehr als 24 Stunden, nicht-erholsamer Schlaf, eingeschränktes Gedächtnis, Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen, neuartiger Kopfschmerz, Halsschmerzen, geschwollene Lymphknoten.

Wie in **Fig. 5 (Anhang)** illustriert, sind labordiagnostisch weitere Tests denkbar bzw. kommen im Forschungskontext zur Anwendung. Sie betreffen das Immunsystem (z.B. pro-inflammatorische Zytokine, IL-6) oder Infektionsparameter (z.B. zu EBV), allerdings kann damit die Diagnose „CFS/ME“ ebenso wenig wie mit dem obigen Basislabor-Screening gesichert werden.

Therapie

Welche therapeutischen Hilfen CFS/ME Patienten angeboten werden, wird primär von dem fachlichen Schwerpunkt des Arztes und dessen Kenntnisstand über das Krankheitsbild bestimmt. Die pharmakologische Behandlung konzentriert sich häufig auf Antidepressiva mit der Begründung der Ko-Morbidität von CFS/ME und Major Depression. Einer Metaanalyse von 94 Studien zufolge waren Antidepressiva 3,5 Mal effektiver als Placebo zur Linderung somatischer Schmerzen bei CFS/ME (Pae et al. 2009). Für komplementäre und alternative Therapien sind viele Betroffene aufgeschlossen, der Wirkungsgrad ist allerdings unbefriedigend nach Analyse von 26 randomisierten klinischen Studien mit mehr als 3000 Patienten (Alraek et al. 2011). Ein systematischer Review von 70 klinischen Studien fand zwar in 60 zumindest einen einzigen positiven Effekt, jedoch ließ die schlechte methodische Qualität der Studien keine Bewertung zu bis auf den Hinweis, dass Akupunkturtechniken noch am aussichtsreichsten erschienen (Porter et al. 2010).

Patienten mit CFS/ME sind körperlich deutlich weniger aktiv als gesunde Kontrollpersonen und erreichen nur 68% normaler physischer Aktivität (PA) (Evering et al. 2011). Aus Angst vor Verschlechterung entwickelt sich ein Vermeidungsverhalten; andererseits erscheinen CFS-Patienten müde von der Inaktivität (Nijs et al. 2011).

Der Nutzen eines angepassten Ausdauertrainings (GET; Graded Exercise Therapy), 15-30 min, 5 Tage/Woche, 12 Sessions in 6 Monaten ist positiv evaluiert (van Cauwenbergh et al. 2012). Langzeitschonung erscheint daher kontraindiziert. Ebenso ist auch der Nutzen einer angepassten kognitiven Verhaltenstherapie (CBT; Cognitive Behaviour Therapy) belegt (Nijs et al. 2012; Yancey and Thomas 2012) belegt.

Dennoch gibt es massive Vorbehalte der Patientenorganisationen, die GET und CBT als potentiell schädlich einschätzen im Sinne einer Symptomverschlechterung. Sie bevorzugen und propagieren eine spezialisierte medizinische Versorgung mit Pharmaka (SMC; Special Medical Care), sowie die „Adaptive Pacing Therapy (APT). Die APT geht von der Hypothese eines limitierten Energieniveaus bei CFS aus, so dass eine (optimierte) Anpassung der täglichen Aktivitäten auf 70% des wahrgenommenen Energielevels erforderlich ist, um Krankheitsverschlechterungen zu vermeiden. Eine Übersicht der 4 Therapieformen ist in **Fig. 5 (Anhang)** veranschaulicht.

In einer aufwendig designten randomisierten Studie aus England wurden alle 4 Therapien verglichen mit je etwa 160 teilnehmenden CFS Patienten und nach 52 Wochen analysiert, welche Behandlung wirksam und sicher ist. Die Studie bestätigte, dass körperliches Training und eine auf Änderung der Vermeidung von Aktivität abzielende Verhaltenstherapie moderat effektiv sind und mit besserer physischer Funktion und weniger Müdigkeit einhergehen als die Anpassung (APT) an die Krankheit und auch effektiver sind als alleinige medizinische Behandlung (White et al. 2011).

In diesem Zusammenhang wurde kürzlich die Analyse von 23 Fallkontroll-Studien publiziert, wonach CFS Patienten nach körperlicher Aktivität im Vergleich zu wenig aktiven Kontrollpersonen immunologisch stärker im Komplement und oxidativen Stress-System reagieren, nicht jedoch bezüglich zirkulierender pro-inflammatorischer Zytokine (Nijs et al. 2014). Abgesehen von methodischen Schwächen der Studien bemängeln die Autoren zu Recht, dass der therapeutische Kontext fehlt, d.h. kein Langzeittraining untersucht wurde, so dass die Ergebnisse für die positive Bilanz des moderaten körperlichen Trainings unerheblich erscheinen.

Literaturbasierte Schlussfolgerungen

1. Die Ätiopathogenese von CFS/ME muss trotz zahlreicher Studien bis heute als ungeklärt und vermutlich heterogen gelten. Studien zu physikalischen Umwelteinflüssen gibt es kaum.
2. Die Prävalenzen variieren methodenabhängig signifikant (0.002% - 2,5%) und fielen bei Selbstangaben erheblich höher aus als nach ärztlicher Diagnose (3,3% vs. 0.8%). Frauen, ethnische Minderheiten und sozial Benachteiligte sind stärker betroffen.
3. Der Terminus „CFS/ME“ mit dem Leitsymptom einer chronischen Erschöpfung beschreibt ein Syndrom, das nur durch Ausschluss anderer Erkrankungen und nicht genügend validierte Fallkriterien diagnostiziert werden kann.
4. Für die Ausschlussdiagnostik erscheint der bei komplexen Beschwerdebildern generell angezeigte ärztliche Untersuchungsgang geeignet (Anamnese, körperlicher und mentaler Status, Basisscreening von Blut/Urin) (CDC-Toolkit). Darüber hinaus gehende Labordiagnostik für eine Vielzahl immunologischer, endokrinologischer und infektiologischer

Messgrößen ist im Forschungskontext, nicht jedoch in der Individualdiagnostik anwendbar/empfehlenswert.

5. Die Erwartung der Patienten, mit ihren Beschwerden ernstgenommen und medizinisch wie sozial unterstützt zu werden, ist berechtigt. Eine „Psychiatisierung“ erscheint ebenso kontraproduktiv wie die Entwicklung weiterer Fallkriterien. Vielmehr sollte an den jeweils individuell im Vordergrund stehenden Symptomen angesetzt und therapeutisch der Abwärtsspirale aus Krankheitsstress, veränderter Wahrnehmung und Verschlechterung entgegengewirkt werden.
6. Die positiven Ergebnisse einer angepassten Bewegungstherapie (GET) und einer unterstützenden Verhaltenstherapie (CBT), die die Selbstwirksamkeit stärkt und Ängste gegenüber Aktivität abbaut, sind ermutigend. Sie können aber nur durch Akzeptanz und aktive Mithilfe der Betroffenen zum Erfolg führen.

Literaturverzeichnis

1. Abbi B, Natelson BH. Is chronic fatigue syndrome the same illness as fibromyalgia: evaluating the 'single syndrome' hypothesis. *QJM*. 2013 Jan;106(1):3-9.
2. Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB, Roman MM, Friedman J, Zabriskie JB, Peterson DL, Pearson GR, Whitman JE. Frequent HHV-6 reactivation in multiple sclerosis(MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol*. 2000May;16(3):179-91.
3. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry*. 2003 Feb;160(2):221-36. Review.
4. Alraek T, Lee MS, Choi TY, Cao H, Liu J. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med*. 2011 Oct 7;11:87. doi: 10.1186/1472-6882-11-87. Review.
5. Anderson G, Maes M, Berk M. Biological underpinnings of the commonalities in depression, somatization, and Chronic Fatigue Syndrome. *Med Hypotheses*. 2012 Jun;78(6):752-6.
6. Anderson VR, Jason LA, Hlavaty LE, Porter N, Cudia J. A review and meta-synthesis of qualitative studies on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Patient Educ Couns*. 2012 Feb;86(2):147-55.
7. Arnett SV, Clark IA. Inflammatory fatigue and sickness behaviour - lessons for the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*. 2012 Dec 10;141(2-3):130-42.
8. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín A, Izquierdo Martínez M, Arruti Bustillo M, Barbado Hernández FJ, de la Cruz Labrado J, Díaz-Delgado Peñas R, Gutiérrez Rivas E, Palacín Delgado C, Rivera Redondo J, Ramón Giménez JR. Chronic fatigue syndrome: aetiology, diagnosis and treatment. *BMC Psychiatry*. 2009 Oct 23;9 Suppl 1:S1.
9. Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN, Kiani-Alikhan S, Ford B. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun*. 2012 Jan;26(1):24-31.

10. Bhui KS, Dinos S, Ashby D, Nazroo J, Wessely S, White PD. Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Med.* 2011 Mar 21;9:26
11. Broderick G. Response to 'A controversial consensus'; by the International Consensus Panel. *J Intern Med.* 2012 Feb;271(2):213-7.
12. Brurberg KG, Fønhus MS, Larun L, Flottorp S, Malterud K. Case definitions for chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME): a systematic review. *BMJ Open.* 2014 Feb 7;4(2):e003973.
13. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, Staines D, Powles AC, Speight N, Vallings R, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, Jo D, Lewis D, Light AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Miwa K, Murovska M, Pall ML, Stevens S. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med.* 2011 Oct;270(4):327-38.
14. Christley Y, Duffy T, Martin CR. A review of the definitional criteria for chronic fatigue syndrome. *J Eval Clin Pract.* 2012 Feb;18(1):25-31.
15. Christley Y, Duffy T, Everall IP, Martin CR. The neuropsychiatric and neuropsychological features of chronic fatigue syndrome: revisiting the enigma. *Curr Psychiatry Rep.* 2013 Apr;15(4):353.
16. Crawley E. The epidemiology of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalitis in children. *Arch Dis Child.* 2014 Feb;99(2):171-4.
17. De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JC, Korkina L. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Jul;8(7):2770-97.
18. Delviks-Frankenberry K, Cingöz O, Coffin JM, Pathak VK. Recombinant origin, contamination, and de-discovery of XMRV. *Curr Opin Virol.* 2012 Aug;2(4):499-507.
19. Devanur LD, Kerr JR. Chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol.* 2006 Nov;37(3):139-50.
20. Dinos S, Khoshaba B, Ashby D, White PD, Nazroo J, Wessely S, Bhui KS. A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *Int J Epidemiol.* 2009 Dec;38(6):1554-70.
21. Drachler Mde L, Leite JC, Hooper L, Hong CS, Pheby D, Nacul L, Lacerda E, Campion P, Killett A, McArthur M, Poland F. The expressed needs of people with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *BMC Public Health.* 2009 Dec 11;9:458.
22. Elgen I, Hikmat O, Aspevik TN, Hagen EM. CFS in Children and Adolescent: Ten Years of Retrospective Clinical Evaluation. *Int J Pediatr.* 2013;2013:270373.
23. Evering RM, van Weering MG, Groothuis-Oudshoorn KC, Vollenbroek-Hutten MM. Daily physical activity of patients with the chronic fatigue syndrome: a systematic review. *Clin Rehabil.* 2011 Feb;25(2):112-33.
24. Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, Baiocchi RA, Yang EV, Chen M, Yeh PE, Klimas NG, Marshall GD, Whiteside T, Herberman R, Kiecolt-Glaser J, Williams MV. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun.* 2005 Mar;19(2):91-103.
25. Hickie I, Davenport T, Vernon SD, Nisenbaum R, Reeves WC, Hadzi-Pavlovic D, Lloyd A; International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Aust N Z J Psychiatry.* 2009 Jan;43(1):25-35.
26. Hong P, Li J. Lack of evidence for a role of xenotropic murine leukemia virus-related virus in the pathogenesis of prostate cancer and/or chronic fatigue syndrome. *Virus Res.* 2012 Jul;167(1):1-7.

27. Jackson ML, Bruck D. Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a review. *J Clin Sleep Med*. 2012 Dec 15;8(6):719-28.
28. Jason LA, Sunnquist M, Brown A, Evans M, Newton JL. Are Myalgic Encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome different illnesses? A preliminary analysis. *J Health Psychol*. 2014 Feb 7.
29. Johnston S, Brenu EW, Staines DR, Marshall-Gradisnik S. The adoption of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis case definitions to assess prevalence: a systematic review. *Ann Epidemiol*. 2013[a] Jun;23(6):371-6.
30. Johnston S, Brenu EW, Staines D, Marshall-Gradisnik S. The prevalence of chronic fatigue syndrome/ myalgic encephalomyelitis: a meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2013[b];5:105-10.
31. Jones JF, Lin JM, Maloney EM, Boneva RS, Nater UM, Unger ER, Reeves WC. An evaluation of exclusionary medical/psychiatric conditions in the definition of chronic fatigue syndrome. *BMC Med*. 2009 Oct 12;7:57.
32. Katz BZ, Jason LA. Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Feb;25(1):95-102.
33. Kerr JR, Burke B, Petty R, Gough J, Fear D, Matthey DL, Axford JS, Dalgleish AG, Nutt DJ. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pathol*. 2008 Jun;61(6):730-9.
34. Kerr JR, Matthey DL. Preexisting psychological stress predicts acute and chronic fatigue and arthritis following symptomatic parvovirus B19 infection. *Clin Infect Dis*. 2008 May 1;46(9):e83-7.
35. Klimas NG, Broderick G, Fletcher MA. Biomarkers for chronic fatigue. *Brain Behav Immun*. 2012 Nov;26(8):1202-10.
36. Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Adolesc Health*. 2013 Aug;53(2):154-65.
37. Knoop H, Prins JB, Moss-Morris R, Bleijenberg G. The central role of cognitive processes in the perpetuation of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res*. 2010 May;68(5):489-94.
38. Landmark-Høyvik H, Reinertsen KV, Loge JH, Kristensen VN, Dumeaux V, Fosså SD, Børresen-Dale AL, Edvardsen H. The genetics and epigenetics of fatigue. *PM R*. 2010 May;2(5):456-65.
39. Loebel M, Strohschein K, Giannini C, Koelsch U, Bauer S, Doebeis C, Thomas S, Unterwalder N, von Baehr V, Reinke P, Knops M, Hanitsch LG, Meisel C, Volk HD, Scheibenbogen C. Deficient EBV-specific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One*. 2014 Jan 15;9(1):e85387.
40. Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*. 2009 Oct 23;326(5952):585-9. Silverman RH, Das Gupta J, Lombardi VC, Ruscetti FW, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Mikovits JA. Partial retraction. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*. 2011 Oct 14;334(6053):176.
41. Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med*. 2010 Jun 15;8:35.
42. Maes M, Twisk FN, Ringel K. Inflammatory and cell-mediated immune biomarkers in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and depression: inflammatory markers are higher in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome than in depression. *Psychother Psychosom*. 2012;81(5):286-95.

43. Maloney EM, Boneva RS, Lin JM, Reeves WC. Chronic fatigue syndrome is associated with metabolic syndrome: results from a case-control study in Georgia. *Metabolism*. 2010 Sep;59(9):1351-7.
44. Mariman AN, Vogelaers DP, Tobback E, Delesie LM, Hanoulle IP, Pevernagie DA. Sleep in the chronic fatigue syndrome. *Sleep Med Rev*. 2013 Jun;17(3):193-9.
45. Mastaglia FL. The relationship between muscle pain and fatigue. *Neuromuscul Disord*. 2012 Dec;22 Suppl 3:S178-80.
46. Morris G, Anderson G, Galecki P, Berk M, Maes M. A narrative review on the similarities and dissimilarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and sickness behavior. *BMC Med*. 2013 Mar 8;11:64.
47. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013 Apr 15;268(2):157-77.
48. Nater UM, Maloney E, Heim C, Reeves WC. Cumulative life stress in chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res*. 2011 Sep 30;189(2):318-20.
49. Nijs J, Aelbrecht S, Meeus M, Van Oosterwijck J, Zinzen E, Clarys P. Tired of being inactive: a systematic literature review of physical activity, physiological exercise capacity and muscle strength in patients with chronic fatigue syndrome. *Disabil Rehabil*. 2011;33(17-18):1493-500.
50. Nijs J, Crombez G, Meeus M, Knoop H, Damme SV, Cauwenbergh V, Bleijenberg G. Pain in patients with chronic fatigue syndrome: time for specific pain treatment? *Pain Physician*. 2012 Sep-Oct;15(5):E677-86. Review.
51. Nijs J, Nees A, Paul L, De Koning M, Ickmans K, Meeus M, Van Oosterwijck J. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev*. 2014;20:94-116. Review.
52. Pacini S, Fiore MG, Magherini S, Morucci G, Branca JJ, Gulisano M, Ruggiero M. Could cadmium be responsible for some of the neurological signs and symptoms of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Med Hypotheses*. 2012 Sep;79(3):403-7.
53. Pae CU, Marks DM, Patkar AA, Masand PS, Luyten P, Serretti A. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Jul;10(10):1561-70.
54. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Sep 27;8(1):22-32.
55. Porter NS, Jason LA, Boulton A, Bothne N, Coleman B. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. 2010 Mar;16(3):235-49.
56. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*. 2006 Jan 28;367(9507):346-55. Review.
57. Raison CL, Lin JM, Reeves WC. Association of peripheral inflammatory markers with chronic fatigue in a population-based sample. *Brain Behav Immun*. 2009 Mar;23(3):327-37.
58. Silverman MN, Heim CM, Nater UM, Marques AH, Sternberg EM. Neuroendocrine and immune contributors to fatigue. *PM R*. 2010 May;2(5):338-46.
59. Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, Rosmalen JG. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol*. 2011 May;87(2):183-94.

60. Tanaka M, Watanabe Y. A new hypothesis of chronic fatigue syndrome: co-conditioning theory. *Med Hypotheses*. 2010 Aug;75(2):244-9.
61. Van Cauwenbergh D, De Kooning M, Ickmans K, Nijs J. How to exercise people with chronic fatigue syndrome: evidence-based practice guidelines. *Eur J Clin Invest*. 2012 Oct;42(10):1136-44.
62. van de Putte EM, van Doornen LJ, Engelbert RH, Kuis W, Kimpfen JL, Uiterwaal CS. Mirrored symptoms in mother and child with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*. 2006 Jun;117(6):2074-9.
63. van der Meer JW, Lloyd AR. A controversial consensus--comment on article by Broderick et al. *J Intern Med*. 2012 Jan;271(1):29-31.
64. Van Houdenhove B, Kempke S, Luyten P. Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep*. 2010 Jun;12(3):208-14.
65. Viaene M, Vermeir G, Godderis L. Sleep disturbances and occupational exposure to solvents. *Sleep Med Rev*. 2009 Jun;13(3):235-43.
66. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, Potts L, Walwyn R, DeCesare JC, Baber HL, Burgess M, Clark LV, Cox DL, Bavinton J, Angus BJ, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M; PACE trial management group. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):823-36.
67. White PD. Chronic fatigue syndrome: Is it one discrete syndrome or many? Implications for the "one vs. many" functional somatic syndromes debate. *J Psychosom Res*. 2010 May;68(5):455-9.
68. Wiesmüller in: Letzel, S. and D. Nowak (2008). "Handbuch der Arbeitsmedizin." Arbeitsphysiologie, Arbeitspsychologie, Klinische Arbeitsmedizin, Gesundheitsförderung und Prävention. Landsberg/Lech, ecomed Ausgabe 12/2013.
69. Wojcik W, Armstrong D, Kanaan R. Chronic fatigue syndrome: labels, meanings and consequences. *J Psychosom Res*. 2011 Jun;70(6):500-4.
70. Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 15;86(8):741-6. Review.
71. Zhang L, Gough J, Christmas D, Matthey DL, Richards SC, Main J, Enlander D, Honeybourne D, Ayres JG, Nutt DJ, Kerr JR. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol*. 2010 Feb;63(2):156-64.

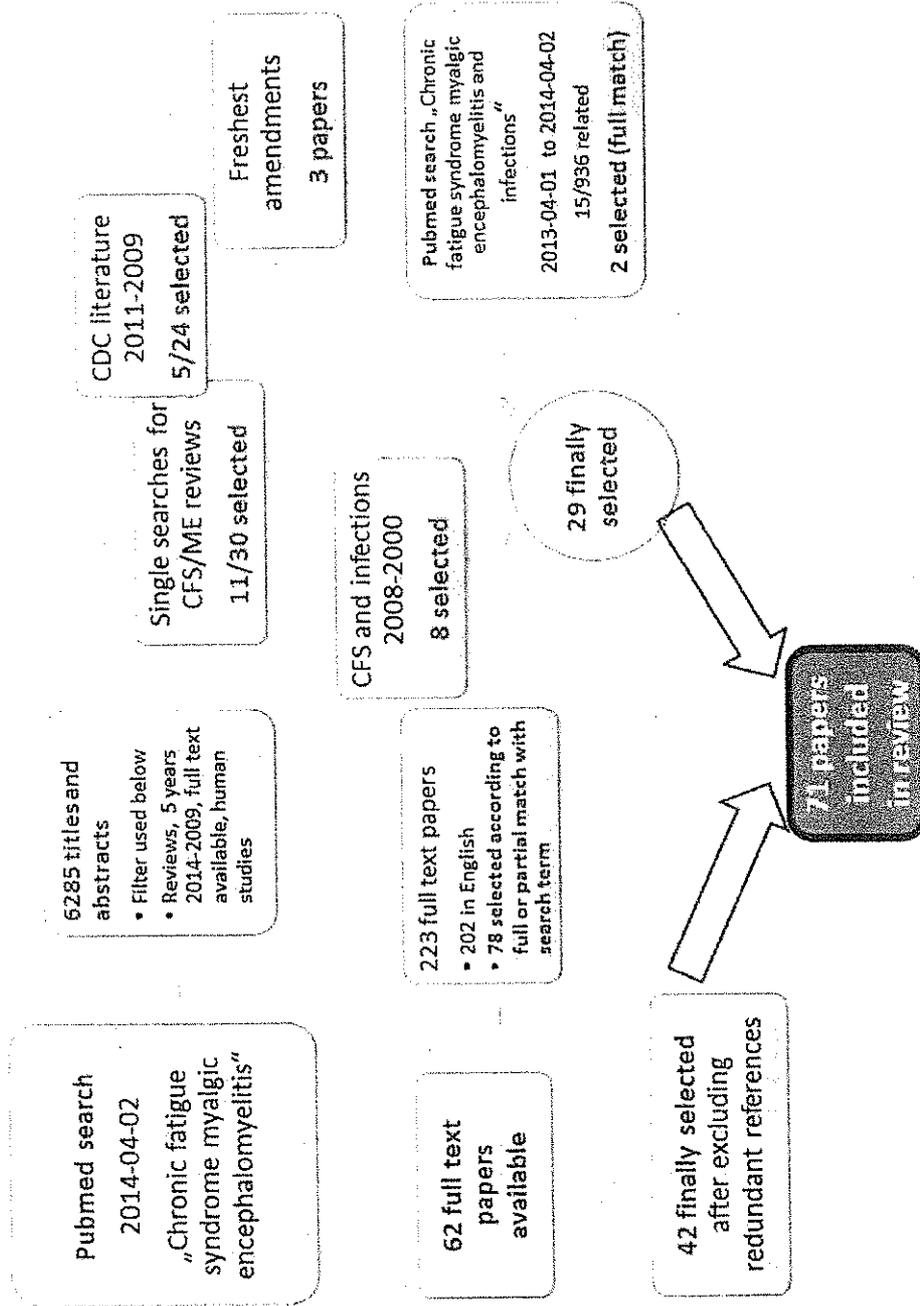
Anhang

Zum Bericht über den Erkenntnisstand zum „Chronic Fatigue Syndrome“ (CFS)

Erlass des BMG vom 13.02.2014

- Fig. 1 Strategie zur Literatursuche
- Tabelle zur ausgewählten Literatur nach thematischer Kategorisierung
- Gängige Falldefinitionen von CFS/ME; (ME=Myalgic encephalomyelitis)
- Fig. 2 Konsensus Kriterien für CFS/ME nach Symptomkategorien
- Fig. 3 Subjektive Befindlichkeit und Bedürfnisse (Patientenperspektive)
- Fig. 4 Modellbildung zu in der Literatur beschriebenen Einflussfaktoren für die Entstehung und Aufrechterhaltung von CFS/ME
- Fig. 5 In der Literatur genannte Optionen für Diagnose und Therapie

Fig. 1 Flow diagram of systematic search and selection of CFS/ME literature



Thematische Kategorisierung der Literatur zu CFS/ME (nur zugänglicher Volltext nach Erstautoren) (Endstand 22.07.2014)

Quellen (1) Pubmed-Research Reviews, Auswahl 02.04.2014 (N=42, 2014-2009, +2), (2) Einzelsuche Reviews (N=11, 2014-2010), (3) CDC Literatur, Auswahl (N=5, 2011-2009) (4) Literaturauswahl Infektionen/Immunsystem (N=8, 2008-2000), (5) einzelne, gezielt selektierte (N=3, 2013/2014); Gesamt N=71, Fig. 1

Definition/Modelle CFS/ME	Immunsystem Stress	Gehirn Verhalten	Infektionen	Schlag	Epidemiologie	Therapie/Klinik	Genetik Umwelt
Abbi 2013	Anderson G 2012	Jones 2009	Ablashi 2000	Jackson 2012	Afari 2003	Alraek 2011	De Luca 2011
Anderson VR 2012	Arnett 2012	Knoop 2010	Bansal 2012	Mariman 2013	Bhui 2011	Avellaneda 2009	Kerr 2008
Broderick 2012	Klimas 2012	Mastaglia 2012	Delviks-Frankenberry 2012	Viaene 2009	Crawley 2014	Eigen 2013	Landmark-Hoyvik 2010
Brurberg 2014	Maes 2012	Morris 2013	Devanur 2006		Dinos 2009	Evering 2011	Mostafalou 2013
Carruthers 2011	Maloney 2010	Nijs 2012	Glaser 2005		Hickie 2009	Knight 2013	Pacini 2012
Christley 2012	Nater 2011	v.Houdenhove 2010	Hong 2012		Johnston 2013b	Nijs 2011	Wiesmüller 2013
Christley 2013	Papadopoulos 2012	Wojcik 2011	Katz 2013		van de Putte 2006	Nijs 2014	Zhang 2010
Drachler 2009	Raison 2009		Kerr, Matthey 2008			Pae 2009	
Jason 2014	Silverman 2010		Loebel 2014			Porter 2010	
Johnston 2013a	Tak 2011		Lombardi 2009 + Silverman 2011*			v.Cauwenbergh 2012	
Maes, Twisk 2010						White 2011	
Prins 2006						Yancey 2012	
Tanaka 2010							
van der Meer 2012							
White 2010							

*Mikovits Korrespondenz, Entdeckung und Widerruf von XMRV bei CFS/ME als eine Literaturstelle gewertet

Liste der gängigen Falldefinitionen von CFS/ME

(siehe auch Fig. 2)

CFS-Falldefinition CDC 1994, Fukuda et al. 1994

1. Erstmals auftretende nicht anderweitig erklärbar persistierende oder rezidivierende chronische Erschöpfung von mindestens 6-monatiger Dauer
2. Zusätzlich müssen 4 oder mehr von 8 Symptome vorliegen
3. Ausschlussgründe sind: Major Depression,

Die Canadian Clinical Criteria (CCC) Carruthers et al. 2003

1. Die Krankheit muss seit mindestens sechs Monaten bestehen
2. Mindestens ein Symptom von zwei der angegebenen 5 Kategorien aufweisen:
 - a. Erschöpfung
 - b. Zustandsverschlechterung
 - c. Schlafstörungen
 - d. Schmerzen
 - e. Neurologische/Kognitive Manifestationen
3. Es muss mindestens ein Symptom aus zwei der folgenden 3 Kategorien vorliegen:
 - a. Autonome Manifestationen
 - b. Neuroendokrine Manifestationen
 - c. Immunologische Manifestationen
4. Ausschlussgründe: aktive Krankheitsprozesse, immunologische Erkrankungen; neurologische Erkrankungen; neurologische Erkrankungen, Infektionskrankheiten primäre psychiatrische Erkrankungen und Drogen oder Medikamentenmissbrauch.

Internationale Konsens Kriterien für Myalgische Enzephalomyelitis 2011 (Carruthers et al. International Consensus Criteria ICC, 2011)

1. Keine 6 monatige Erkrankung
2. Ein Patient erfüllt:
 - a. alle Kriterien für eine neuroimmunologische Erschöpfung nach Belastung (PENE) (A)
 - b. mindestens ein Symptom in drei Kategorien bei neurologischer Beeinträchtigung (B)
 - c. mindestens ein Symptom in drei Kategorien bei immunologischer/gastrointestinaler/ urogenitaler Beeinträchtigung (C)
 - d. mindestens ein Symptom der Kategorie Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels/ Ionenkanaltransports (D).
3. Ausschlussgründe: Primäre psychiatrische Erkrankungen, somatoforme Störungen und Drogenmissbrauch, komorbide Erkrankungen: Fibromyalgie, Multiple Chemikaliensensibilität, Reaktive Depression.

Fig. 2 CFS/ME symptom categories according to three consensus criteria developed 1994, 2003 and 2011

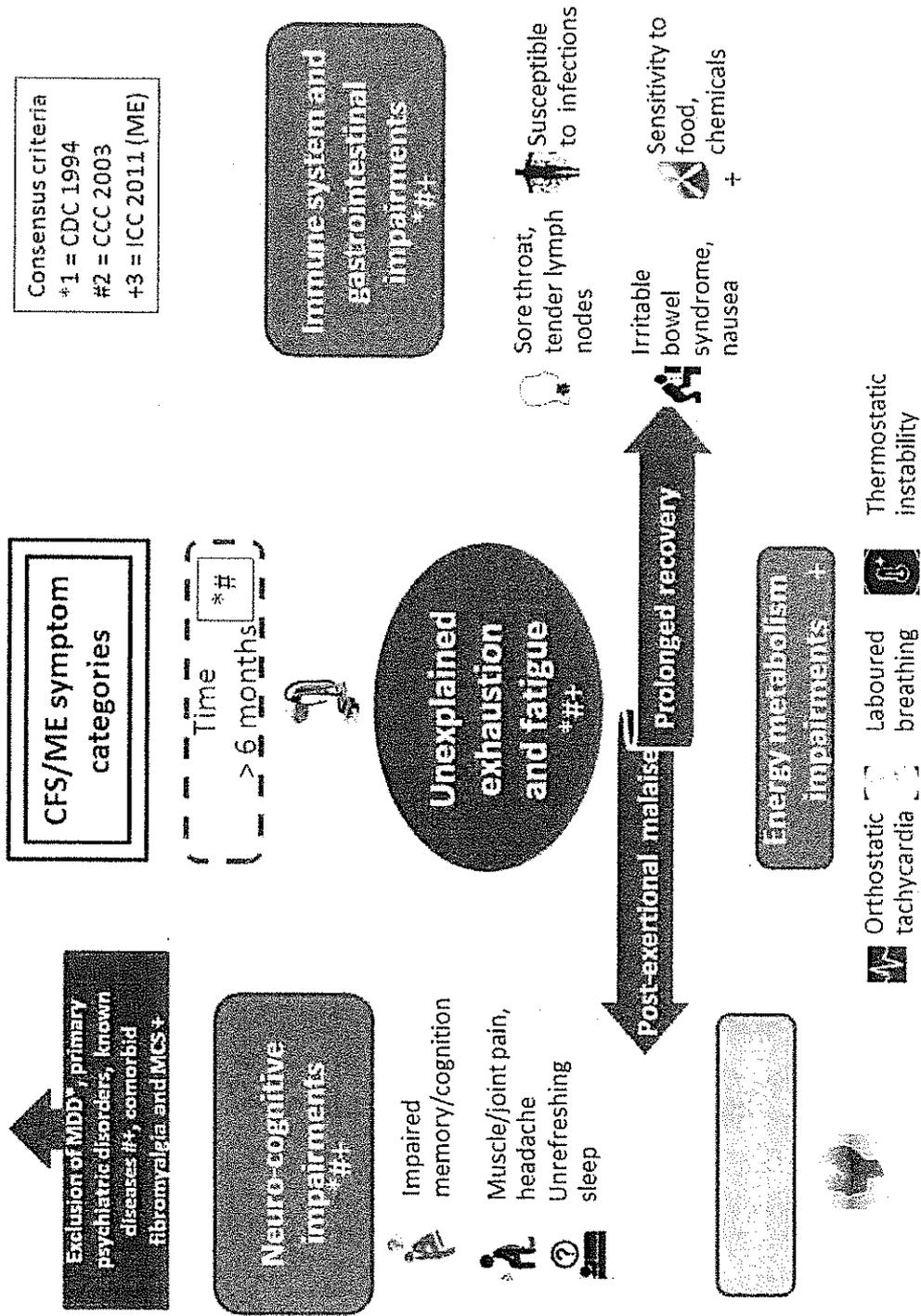
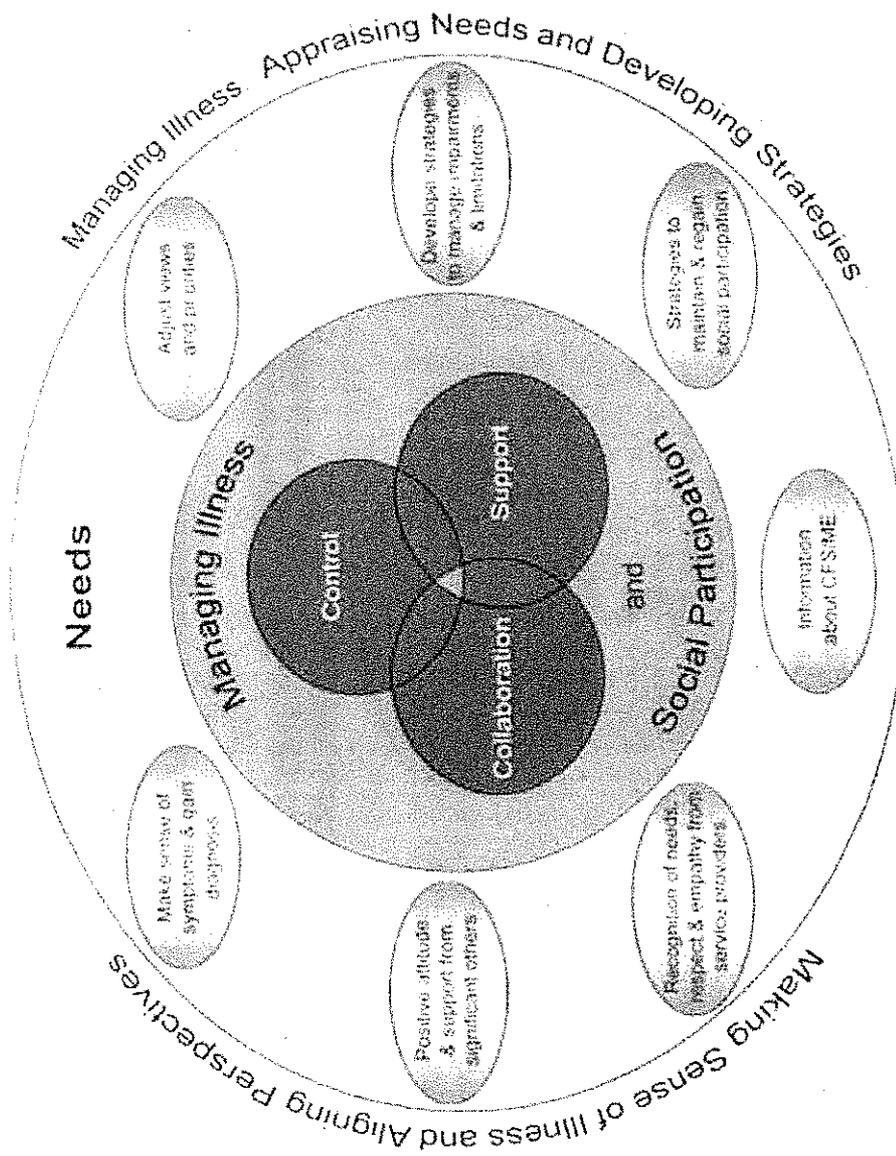


Fig. 3 CFS/ME patient's needs (systematic review)



Source: Drachler et al. BMC Public Health 2009, 9:458 (systematic review)

Fig. 4 Model synopsis of triggering and maintaining factors for CFS/ME

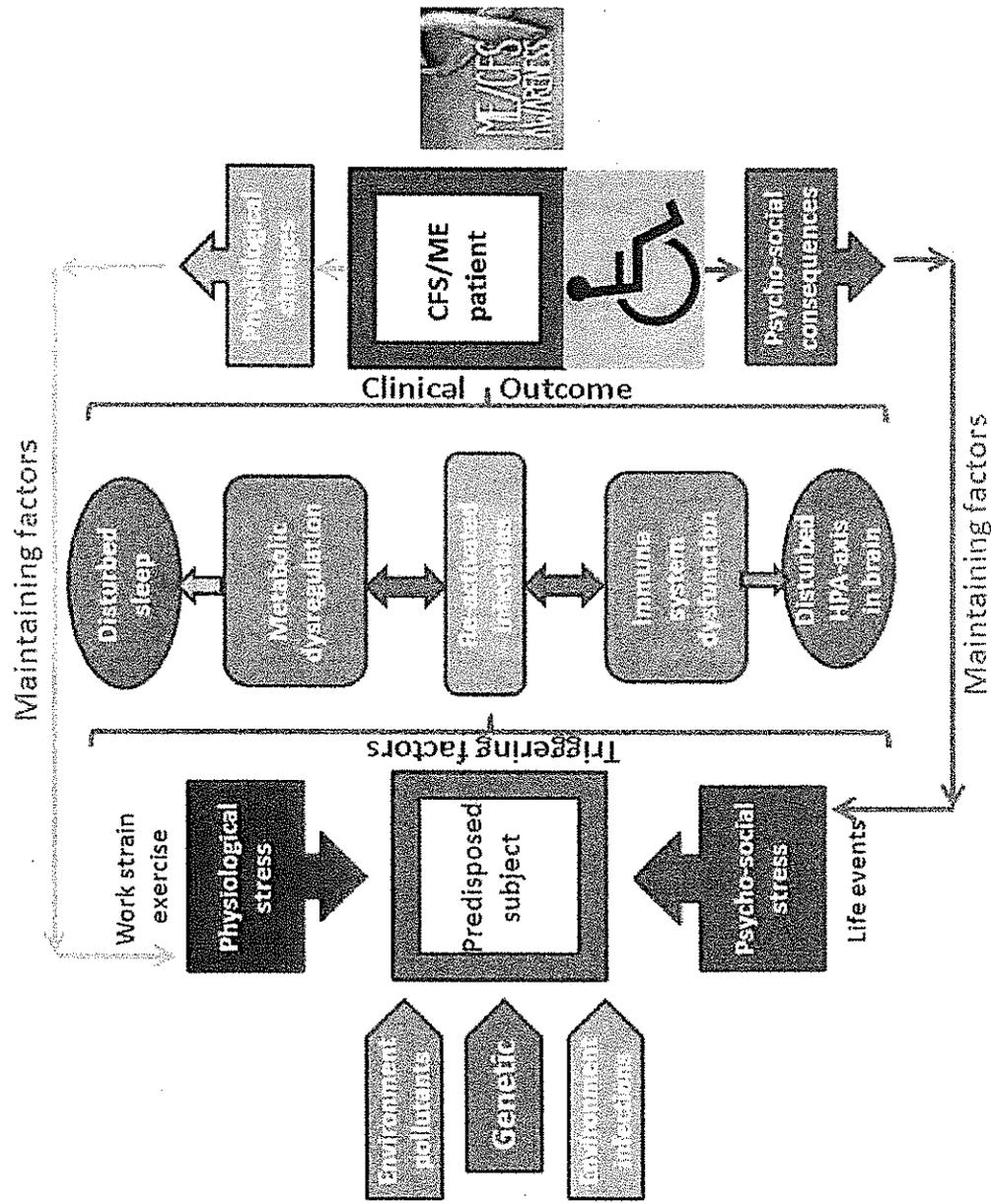


Fig. 5 Discussed options for CFS/ME (exclusion) diagnosis and therapy

