

# Diagnostik und Therapie des chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS) und verwandter Erkrankungen

Ein Positionspapier der Ärztekammer Nordrhein



**ÄRZTEKAMMER NORDRHEIN**

Körperschaft des öffentlichen Rechts

# Diagnostik und Therapie des chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS) und verwandter Erkrankungen

Ein Positionspapier der Ärztekammer Nordrhein



**ÄRZTEKAMMER NORDRHEIN**

Körperschaft des öffentlichen Rechts

**Impressum:**

**Herausgeber:** Ärztekammer Nordrhein  
Tersteegenstraße 31  
40474 Düsseldorf  
Tel.: 02 11/43 02 – 2 13  
Fax: 02 11/43 02 – 4 05

**Erarbeitet von:** Dr. med. Christiane Kottmann und  
Professor Dr. med. Hermann Heimpel

**Begleitende Arbeitsgruppe:**  
Dr. med. Hildegard Arnold,  
Professor Dr. med. Johannes Köbberling und  
Professor Dr. med. Wilfred A. Nix

**Gestaltung:** Bettina Kulbe

© 2000, Ärztekammer Nordrhein

## Vorwort

Der freie Beruf des Arztes ist einerseits gekennzeichnet durch ein großes Maß an diagnostischer und therapeutischer Freiheit und andererseits durch professionsinterne Selbstkontrolle.

Die nach Landesrecht eingerichteten Ärztekammern haben unter anderem die Aufgabe, die berufliche Fortbildung der Kammerangehörigen zu fördern, die Weiterbildung zu regeln, die Qualitätssicherung im Gesundheitswesen zu entwickeln und für den Erhalt eines hochstehenden Berufstandes zu sorgen sowie darauf zu achten, daß die Kammerangehörigen ihre Berufspflichten erfüllen.

Zu den Berufspflichten der Kammerangehörigen gehört insbesondere die Gewährleistung jenes Maßes an Sorgfalt, das die Gesellschaft bzw. der Patient von Ärzten und Arzt erwarten kann. Die Überwachung dieser Pflicht zur ärztlichen Sorgfalt obliegt den Ärztekammern.

Die Pflicht des Arztes zur Sorgfalt umfaßt auch die Wahl des richtigen diagnostischen bzw. therapeutischen Ansatzes zur Entdeckung, Linderung oder Heilung einer Krankheit. Da die Medizin keine exakte naturwissenschaftliche Wissenschaft im eigentlichen Sinne ist, konkurrieren verschiedene Ansätze innerhalb der Medizin untereinander um den richtigen Erklärungsansatz und eine adäquate Therapie.

Insbesondere außerhalb der sogenannten Schulmedizin existieren vielfältige Unsi-

cherheiten, Unschärfen und sich widersprechende Einschätzungen bezüglich der Erfolgsaussichten eines diagnostisch-therapeutischen Ansatzes.

Die Ärztekammer Nordrhein ist in den letzten Jahren in vielfältiger Weise im Bereich des chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS) mit Fragen grundsätzlicher Art im Bereich der Streitschlichtung und der Abrechnung konfrontiert und mit den verschiedenen Aspekten der wissenschaftlichen Begründbarkeit der diagnostischen und therapeutischen Ansätze im Rahmen dieses Krankheitsbildes befaßt worden.

Wegen der komplexen grundsätzlichen und praktischen Fragestellungen gibt die Ärztekammer Nordrhein zur Diagnostik und Therapie des chronischen Müdigkeitssyndroms und verwandter Erkrankungen dieses Positionspapier heraus, das dazu beitragen soll, der einzelnen Ärztin und dem einzelnen Arzt die Einhaltung der ihm durch die Berufsordnung auferlegten Pflichten zu ermöglichen. Allen sonstigen beteiligten und betroffenen Institutionen wird eine fundierte Einschätzung der Erklärungskraft und Relevanz dieses unkonventionellen Krankheitsbildes bzw. dieser Therapierichtung angeboten.

Die Ärztekammer Nordrhein dankt den an der Erarbeitung dieses Positionspapieres beteiligten Wissenschaftlern, insbesondere Frau Dr. med. Kottmann und Prof. Dr. med. Heimpel.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort</b> .....	<b>3</b>
<b>1. Ausgangssituation</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Das Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) – Einführung</b> .....	<b>9</b>
<b>3. CFS – Diagnosekriterien</b> .....	<b>13</b>
<b>4. CFS – Diagnostisches Vorgehen in der Praxis</b> .....	<b>21</b>
<b>5. CFS – Therapie</b> .....	<b>27</b>
<b>6. CFS – Zusammenfassung</b> .....	<b>33</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>35</b>



# 1. Ausgangssituation

Grundlage des ärztlichen Handelns ist nach dem Selbstverständnis der Ärzteschaft die Ausrichtung aller diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen am Wohle des Patienten, „salus aegroti suprema lex“. In § 1 Abs. 2 der Berufsordnung der Ärztekammer Nordrhein wird diesbezüglich ausgeführt: „Ärztliche Aufgabe ist es, das Leben zu erhalten, die Gesundheit zu schützen und wiederherzustellen, Leiden zu lindern, Sterbenden Beistand zu leisten und an der Erhaltung der natürlichen Lebensgrundlagen im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Gesundheit der Menschen mitzuwirken.“

Die konkrete Umsetzung dieses Prinzips wird auch mit dem aus dem angelsächsischen Sprachraum entlehnten Begriff der „guten ärztlichen Praxis“ umschrieben. Gute ärztliche Praxis bezieht sich auf alle Aspekte der Patienten-Arzt-Beziehung, umfaßt also neben den diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen im engeren Sinne unter anderem die vollständige, wahrheitsgemäße und verständnisvolle Information des Patienten und die Kooperation mit ärztlichen Verbänden, Kostenträgern und Gesundheitsbehörden.

Mit der rapiden Zunahme diagnostischer und therapeutischer Möglichkeiten erwächst dem Arzt darüber hinaus die Verpflichtung zur Auswahl rationaler und im Sinne der Evidence-based Medicine begründeter Verfahren unter kritischer Prüfung ihrer Entscheidungsrelevanz für Prognose, Diagnostik und Therapie. Wenn die Ärztin oder der Arzt dieses Prinzip nicht beachtet und/oder Verfahren anwendet, die außerhalb ihres/seines zunehmend spezialisierten Kompetenzbereiches liegen, so wird der Patient durch diagnostische und nicht gerechtfertigte therapeutische Eingriffe unnötig belastet und verunsichert. Dies ist insbesondere bei Erkrankungen der

Fall, bei denen physische, psychische und soziale Komponenten nur schwer voneinander zu trennen sind. Positive Fehldiagnosen und die Anwendung von Therapieverfahren von unbewiesenem Nutzen können dazu führen, daß solche mit erwiesenem Nutzen für den Patienten unterlassen werden. Die sorgfältige Auswahl der anzuwendenden Diagnostik und Therapie allgemein gehört ebenso wie sachgerechtes Handeln im Einzelfall zur Verpflichtung der Ärzteschaft, da diese auch dafür verantwortlich ist, daß die begrenzten Ressourcen des Gesundheitswesens effizient zum Wohle der von Krankheit betroffenen Bürgerinnen und Bürger eingesetzt und eine Rationierung notwendiger Gesundheitsleistungen soweit wie irgend möglich vermieden wird.

Die Beachtung dieser Prinzipien ärztlichen Handelns ist eine der schwierigsten Aufgaben, die wir heute und in der Zukunft zu bewältigen haben. Sie gilt für alle Krankheitszustände, wobei als Krankheit zunächst jeder Zustand zu bezeichnen ist, der aus der Sicht des Betroffenen zur Inanspruchnahme ärztlicher Leistungen führt, unabhängig davon, ob hierfür soziale, psychische oder physische Gründe primär oder überwiegend verantwortlich sind. Wie die Erfahrung gezeigt hat, ist die Beachtung dieser Prinzipien im Sinne der guten ärztlichen Praxis bei Erkrankungen besonders schwierig, deren Ätiologie nicht vollständig bekannt ist und/oder bei denen die Ansichten der Betroffenen, verstärkt durch das Interesse einzelner Anbieter des Gesundheitswesens und entsprechende Berichte in den Medien sowie politische Einflüsse, nicht mit aus wissenschaftlichen Erkenntnissen resultierenden Forderungen in Einklang zu bringen sind.

In solcher Weise sind kontroverse Meinungen über das **chronische Müdigkeitssyn-**



**drom**, eine unscharfe Übersetzung des in den USA geprägten Begriffes „chronic fatigue syndrome“ (**CFS**) vorgebracht worden (Stewart, 1990). Verwandte Zustände sind u. a. das Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS), das Sick Building Syndrome, das Golfkrieg-Syndrom, das Holzschutzmittel-Syndrom, das Amalgam-Syndrom und möglicherweise die Fibromyalgie. Diesen Zuständen ist gemein, daß sie nach Meinung der meisten Betroffenen und ihrer Interessenverbände, einiger medizinischer Wissenschaftler sowie bestimmter Anbieter des Gesundheitswesens auf ungenügend bekannten oder von der Schulmedizin nicht ausreichend wahrgenommenen biologischen und ökologischen Ursachen beruhen, während nach den Erkenntnissen zahlreicher anderer wissenschaftlicher Untersuchungen die Ätiopathogenese nach wie vor unbekannt und insbesondere eine somatische Genese unbewiesen ist. Diese Situation hat zu erheblichen Verunsicherungen sowohl auf seiten der Betroffenen als auch auf seiten behandelnder Ärztinnen und Ärzte geführt. Da für keine der genannten Erkrankungen sensitive und spezifische beweisende oder ausschließende medizinische Testverfahren existieren, wurden von Gremien und wissenschaftlichen Organisationen verschiedener Länder unterschiedliche und teilweise widersprüchliche Definitionskriterien und Handlungsanweisungen

zum Vorgehen in Diagnostik und Therapie gegeben.

Vor diesem Hintergrund hat die Ärztekammer Nordrhein nach Durchsicht der neueren Literatur durch Frau Dr. Ch. Kottmann die beschriebene Problematik einer Kommission vorgelegt, deren Meinung im von Frau Dr. Ch. Kottmann und Prof. Dr. H. Heimpel im vorliegenden Positionspapier zusammengefaßt wurde.<sup>1)</sup> Damit wird versucht, vor allem Ärztinnen und Ärzten, aber auch Angehörigen anderer Berufe, die mit diesen Erkrankungen befaßt sind (u. a. Juristen, Vertreter der Kostenträger etc.), Informationen darüber zu geben, welche Vorgehensweise bei den Betroffenen aus heutiger wissenschaftlicher und gesundheitspolitischer Sicht in unserem Kulturkreis und angesichts der Strukturen unseres Gesundheitssystems sinnvoll erscheint. Diese Empfehlungen werden anhand des CFS formuliert, gelten aber im Prinzip mit Modifikationen hinsichtlich der jeweils auszuschließenden oder zu beweisenden alternativen Diagnosen auch für die übrigen verwandten Erkrankungen.

#### <sup>1)</sup>Anmerkung

Das von der Ärztekammer Nordrhein herausgegebene Positionspapier „Diagnostik und Therapie des chronischen Müdigkeitssyndroms (CFS)“ wurde von Frau Dr. med. Ch. Kottmann und Prof. Dr. med. H. Heimpel verfaßt und mit den Kommissionsmitgliedern Frau Dr. med. H. Arnold, Prof. Dr. med. J. Köbberling und Prof. Dr. med. W. A. Nix abgestimmt.

## 2. Das Chronische Müdigkeitssyndrom (CFS) - Einführung

Das Chronische Müdigkeitssyndrom, im englischen Sprachraum als „Chronic Fatigue Syndrome“ (CFS) und im deutschen Sprachraum wahlweise als „Chronisches Müdigkeitssyndrom“ oder sprachlich etwas besser als „Chronisches Erschöpfungssyndrom“ bezeichnet, wird unter Ärztinnen, Ärzten und medizinischen Laien kontrovers diskutiert. Eine keinesfalls vollständige Auswahl der deutschsprachigen Literatur hierzu sei hier genannt: Ewig, 1993; Fock und Krueger, 1994; Heyll et al., 1997; Köbberling, 1995 a und b; Krueger, 1995; Küttemeyer, 1991; Nix, 1995; Pankow et al., 1995; Schmitz et al., 1994; Schönfeld, 1993 a und b. Während die „Protagonisten“ des CFS dieses als eine real existierende und therapiebedürftige somatische Erkrankung betrachten, sehen die „Antagonisten“ in der Diagnose „Chronische Erschöpfung“ als eigene Erkrankung „CFS“ keinen Erkenntnisgewinn und bestreiten die Angemessenheit therapeutischer Interventionen auf der Basis dieser Indikation. Andere Forscher haben darauf hingewiesen, daß aus der Medizingeschichte seit Beginn des 19ten Jahrhunderts eine Reihe heute nicht mehr diagnostizierter, teilweise ebenfalls als zeitlich und örtlich begrenzten Epidemien erscheinende Erkrankungen mit identischer Symptomatik bekannt sind. Dazu gehören u. a. die epidemische Neuro-myasthenie und die Neurasthenie, eine erstmals 1869 von George Beard (Beard, 1869) beschriebenen Krankheit, die bei Frauen während des amerikanischen Bürgerkriegs auftrat und mit unerklärlicher Erschöpfung einherging (Wessely 1994, Heyll u. a. 1997).

Das Chronische Müdigkeitssyndrom ist ein neuer Name für ein seit langem bekanntes Syndrom. Das Hauptmerkmal des CFS ist ein über mindestens sechs Monate persistierendes Gefühl schwerer Erschöpfung ohne erkennbare Ursache, die mit einer nachhaltigen Verminderung der gewohnten privaten und beruflichen Aktivität einhergeht. Hinzu

kommt eine Reihe somatopsychischer Begleitsymptome wie allgemeines Schwächegefühl, Unwohlsein, Muskelschmerzen, Fiebergefühl, schmerzhaftes Lymphknoten, Durchfall, Übelkeit, Kopfdruck, Depressionen, Konzentrationsstörungen, Erinnerungsstörungen und eine eingeschränkte intellektuelle Leistungsfähigkeit. Objektivierbare physikalische Parameter oder spezifische Laborparameter, die pathognomonisch wären für ein CFS, wurden bislang nicht gefunden. Die Symptomatik ähnelt oft einer viralen Infektion. Häufig besteht bei den Patienten eine ausgeprägte Somatisierungstendenz, die sich in einer Fixierung auf wechselnde organische Ursachen der Erkrankung bei Ablehnung möglicher psychosomatischer oder psychiatrischer Ursachen manifestiert und nicht eindeutig von den somatoformen Störungen (F45.30 des ICD 10, Kriterien der DMS-III-R) abzugrenzen ist.

Die Angaben verschiedener Autoren zur Prävalenz des CFS variieren zwischen 3,4 und 2.600 Fällen pro 100.000 Einwohnern (Buchwald et al., 1995; Gunn et al., 1993; Jason et al., 1999; Lawrie et al., 1997; Wessely et al., 1997). Die Ursachen für diese erheblichen Unterschiede liegen in methodischen Mängeln und den im folgenden dargestellten unterschiedlichen diagnostischen Kriterien zur Patientenauswahl, dem Problem der Selbstzuweisung von Betroffenen zu Spezialsprechstunden, in Erhebungen durch Briefe, retrospektive Untersuchungen oder dadurch, daß sich vorwiegend an der Erkrankung interessierte Untersucher an Studien beteiligten (Nix und Egle, 1998). Bei in den USA durchgeführten Untersuchungen ist auch zu berücksichtigen, daß sozioökonomisch schlechter gestellte Personen durch fehlende Krankenversicherung häufig nicht ärztlich betreut werden und somit in solchen Studien auch nicht erfaßt werden (Jason et al., 1999). Während in der Mehrzahl der Un-

tersuchungen eine höhere Prävalenz des CFS bei Frauen als bei Männern gefunden wird (Gunn et al., 1993; Jason et al., 1999), wurde auch über ein häufigeres Vorkommen bei Männern und ein gleich häufiges Vorkommen bei Männern und Frauen berichtet (zitiert aus Jason et al., 1999). Die Erkrankung manifestiert sich meist im Alter von 40 bis 49 Jahren (Jason et al., 1999).

Der Leidensdruck der Patienten ist oft sehr ausgeprägt. Häufig geht die Erkrankung mit einer fortschreitenden sozialen Isolation durch den Verlust sozialer Bindungen und des Arbeitsplatzes einher. Aufgrund der wenig faßbaren Diagnose und des großen Leidensdrucks wechseln die Patienten häufig zwischen Ärztinnen und Ärzten nahezu aller Fachrichtungen. Ihre Lebenssituation erscheint vielen CFS-Kranken ausweglos.

Bisher ist vollkommen unklar, ob es sich bei dem CFS um **eine Krankheitsentität** handelt, ob sich verschiedene Erkrankungsursachen in ähnlichen Erscheinungsformen manifestieren, oder ob sich hinter dem CFS in vielen Einzelfällen nicht sogar bereits bekannte Erkrankungen verbergen. Trotz des Fehlens gesicherter epidemiologischer Untersuchungen in der Bundesrepublik Deutschland steht fest, daß die Diagnose CFS, basierend auf häufig nicht einheitlichen Kriterien, zunehmend häufiger gestellt wird. Daher besteht der dringende Bedarf einer rationalen Diskussion bezüglich Diagnostik und etwaiger Therapie des CFS. Dieses Positionspapier soll dazu beitragen, die bislang publizierten diagnostischen Kriterien zu erläutern, die medizinisch notwendige Diagnostik und mögliche therapeutische Ansätze darzustellen.

Chronische Müdigkeit stellt ein alltägliches und häufiges Problem in der ärztlichen Praxis dar. Rund ein Drittel der Patienten, welche den Arzt aufsuchen, klagten über Müdigkeit als eines ihres Hauptsymptome. In den modernen Industriestaaten geben **ca. 3 - 4 %**

der Bevölkerung an, unter **chronischer Müdigkeit** zu leiden.

Müdigkeit begleitet den Menschen als normales Phänomen. Neben ihrem Vorkommen als täglich wiederkehrendes und als angenehm empfundenes Gefühl kann sie aber auch als die Lebensqualität deutlich beeinträchtigende Erschöpfung und als Signal eines gestörten psychosozialen Gleichgewichts oder einer Krankheit auftreten.

Chronische Müdigkeit wird in unserer leistungsorientierten Gesellschaft häufig als Ausdruck von Schwäche und als Zeichen verminderter Leistungsfähigkeit gedeutet. In Abhängigkeit von der Persönlichkeitsstruktur des Betroffenen kann sie durch individuelle Faktoren wie Erfolgszwang und Reaktionen der Umwelt modifiziert und zu einer Krankheit gesteigert werden (soziale Ursache).

Daneben finden psychische Störungen wie z. B. Depression und Angst häufig ihren Ausdruck in abnormer, chronischer Müdigkeit. Fast jede länger andauernde psychische Erkrankung kann abnorme Müdigkeit zur Folge haben (psychische Ursache).

Aber auch viele organische Erkrankungen können mit dem Symptom „Müdigkeit“ einhergehen. In diesem Zusammenhang sind vor allem chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Lungenerkrankungen, endokrine Störungen, Blutarmut, Leukämien, Lebererkrankungen, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, neurologische Erkrankungen, Infektionskrankheiten, maligne Tumoren, aber auch viele Akutkrankheiten zu nennen (organische Ursache).

Die Abgrenzung der Erkrankungen, die mit dem Symptom „chronische Müdigkeit“ einhergehen, kann im Einzelfall schwierig sein, da es eine für die jeweilige Krankheit „pathognomonische“ Müdigkeit nicht gibt. Durch gezielte, sorgfältige Befragung des Patienten, internistische und neurologische Untersu-

chung sowie ausgewählte Laboruntersuchungen gelingt es für den konkreten Fall aber meist, Hinweise auf eine eher soziale, psychische oder organische Ursache zu erhalten, wobei eine eindeutige Zuordnung aufgrund der häufig multifaktoriellen Genese nicht immer gelingt.

Bei einer sehr kleinen Untergruppe der Symptomträger läßt sich für anhaltende Erschöpfung keine plausible Ursache finden. Dies führte zur Beschreibung eines eigenen Krankheitsbildes, des „Chronischen Müdigkeitssyndroms“.



### 3. CFS – Diagnosekriterien

Hauptmerkmal des CFS ist eine über Monate persistierende Müdigkeit, die den Patienten in seiner gewohnten täglichen Aktivität erheblich einschränkt und für die keine Ursache in einer anderen Erkrankung gefunden werden kann. Dieses Hauptkriterium ist unpräzise und daher so weit auslegbar, daß verschiedene Fachrichtungen unterschiedliche Patientenkollektive unter der Diagnose des CFS subsumierten. Ein pathognomonischer Parameter oder auch nur eine Korrelation mit objektivierbaren Parametern existiert nicht. Andere mit Müdigkeit einhergehende und potentiell behandelbare Erkrankungen müssen ausgeschlossen werden. Umfangreiche Laboruntersuchungen, bildgebende Verfahren etc. haben bei müdigkeitskranken Patienten jedoch nur eine geringe diagnostische Ausbeute (Lane et al., 1990; Bates et al., 1995).

Um die „Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit wissenschaftlich-klinischer und epidemiologischer Studien zu verbessern und eine rationale Grundlage für die Evaluation von Patienten mit Erschöpfung unklarer Genese zu schaffen“, wurden 1988 von der Arbeitsgruppe der „U.S. Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) Diagnosekriterien für das CFS erarbeitet und publiziert (CDC-Kriterien; Holmes et al., 1988). Die Definition des CFS sollte mithin als Grundlage für die Errechnung der Signifikanz von Unterschieden zwischen erkrankten Personen und gesunden Vergleichskollektiven dienen. Allerdings war sich die Arbeitsgruppe um Holmes durchaus bewußt, daß die erzielte Definition nicht als endgültig anzusehen ist. Die Autoren stellten explizit klar, daß ihre Falldefinition „Personen identifiziert, deren Erkrankungen am ehesten mit einer mutmaßlich einheitlichen klinischen Entität kompatibel“ seien. In einer späteren Stellungnahme heißt es dann: „Wir haben eine Definition zusammengestellt, die die auffällig-

sten Aspekte des Syndroms reflektiert und die deshalb am wahrscheinlichsten spezifisch für jenen pathogenetischen Mechanismus ist, welcher dem CFS zugrunde liegt“.

Die Unterstreichung der CDC-Definition durch den Anspruch, es handele sich um eine relativ exakte Beschreibung einer pathogenetisch einheitlichen Erkrankung, erklärt die vielfältigen Reaktionen und das große Interesse von Öffentlichkeit und Expertekreisen. Allgemein entstand der Eindruck, es sei eine neue Krankheit entdeckt worden, vergleichbar mit der Erstbeschreibung des AIDS nur wenige Jahre zuvor. In der Laienpresse wurde von dem „Mysterium der 90er Jahre“, einer neuen „Volksseuche“ oder einem „Umwelt-AIDS“ berichtet.

Alle vorgenannten Faktoren bewirkten in ihrer Gesamtheit, daß die CDC-Definition des CFS entgegen der ursprünglichen Absicht von Holmes et al. nicht nur Forschungsgrundlage blieb, sondern Einzug in die klinische Praxis hielt.

Inhalt der CDC-Definition ist die Eingrenzung der vermuteten Krankheitsentität durch Vorgabe von Diagnosekriterien. Danach gründet sich die Definition des CFS auf eine Kombination von Symptomen sowie den Ausschluß von chronisch aktiven, organischen oder psychiatrischen Erkrankungen. Die Diagnoseliste umfaßt zwei Haupt- und elf Nebenkriterien. Daneben wird das Vorhandensein bestimmter körperlicher Befunde gefordert (**Tabelle 1, siehe Seite 14**).

**Tabelle 1:  
CDC-Definition des CFS (Holmes et al., 1988)**

**Hauptkriterien**

1. Erstmaliges Auftreten dauernder oder rezidivierender paralyisierender Müdigkeit oder leichter Ermüdbarkeit
  - ohne ähnliche Symptome in der Vorgeschichte
  - ohne Verschwinden durch Bettruhe
  - mit Verringerung der Tagesaktivität unter 50% des gewohnten Aktivitätsniveaus für mindestens 6 Monate
  
2. Ausschluß anderer Erkrankungen, die mit Müdigkeit einhergehen können (Tumoren, lokale Infekte, chronische oder subakute bakterielle, parasitäre und fungale Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten, AIDS, chronische psychiatrische Erkrankungen, Abhängigkeit von Medikamenten, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, endokrine Erkrankungen, andere definierte Lungen-, Herz-Kreislauf-, Magen-Darm-, Leber-, Nieren- oder Blutkrankheiten)

**Nebenkriterien**

1. Subfebrile Temperaturen zwischen 37,5°C und 38,6°C
2. Halsschmerzen
3. Schmerzhaft zervikale oder axilläre Lymphknotenschwellungen
4. Unerklärte generalisierte Muskelschwäche
5. Myalgien
6. Langanhaltende allgemeine Erschöpfung nach sonst ohne weiteres möglicher Aktivität
7. Kopfschmerzen
8. Springende Gelenkschmerzen ohne Gelenkschwellungen oder -rötungen
9. Psychische/neurologische Störungen wie Vergeßlichkeit, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit, Photophobie, flüchtige Skotome, Depression
10. Schlafstörungen
11. Auftreten des ersten Hauptsymptoms innerhalb weniger Stunden bis Tage

(Das jeweilige Kriterium ist nur dann erfüllt, wenn das entsprechende Symptom erst mit oder nach dem Auftreten zunehmender Müdigkeit beobachtet wurde.)

**Begleitende körperliche Befunde**

1. Subfebrile Temperaturen bis 38,6°C
2. Nicht-eitrige Pharyngitis
3. Zervikale oder axilläre Lymphknotenschwellungen bis zu 2 cm

(Die genannten Kriterien müssen anlässlich zweier mindestens einen Monat auseinanderliegender Untersuchungen festgestellt werden.)

Den Klassifikationskriterien zufolge ist ein CFS nur dann anzunehmen, wenn **beide Hauptkriterien sowie 6 von 11 Nebenkriterien und mindestens zwei der drei körperlichen Befunde** vorliegen. Als erstes Hauptkriterium muß erfüllt sein, daß eine dauernde oder rezidivierend auftretende, paralyisierende Müdigkeit oder leichte Ermüdbarkeit vorliegt, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erstmalig und in der Vorgeschichte nicht aufgetreten ist, die sich durch Bettruhe nicht bessert, und die mit einer Verringerung der Tagesaktivität auf unter 50% des gewohnten Aktivitätsniveaus für mindestens 6 Monate einhergeht. Das zweite Hauptkriterium beinhaltet den Ausschluß anderer organischer oder psychiatrischer Erkrankungen, die mit Müdigkeit einhergehen können. Unter den Nebenkriterien finden sich neben somatischen Symptomen wie subfebrilen Temperaturen, Halsschmerzen, schmerzhaften zervikalen oder axillären Lymphknotenschwellungen, Muskelschwäche bzw. -schmerzen, Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen auch psychische bzw. neurologische Störungen wie Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen, Vergeßlichkeit und andere.

Schon bald nach der Publikation der CDC-Kriterien wurden diese durch zahlreiche Untersucher kritisiert. Gegen das erste Hauptkriterium wurde beispielsweise eingewandt, daß die Feststellung einer Reduktion der Aktivität um mindestens 50 % mangels exakter Quantifizierbarkeit unmöglich sei. Vor allem aber wurden zahlreiche Argumente vorgebracht gegen den geforderten Ausschluß aller andersartig definierten Erkrankungen mit Erschöpfungssymptomatik und die Forderung einer minimalen Zahl somatischer Begleitsymptome. Untersuchungen von chronisch erschöpften Personen zeigen eine hohe Prävalenz koexistenter psychischer Erkrankungen wie Depressionen, Somatisierungsstörungen, Angsterkrankungen oder Phobien in bis zu 75% der Patienten. Weiterhin stellte sich heraus, daß

die Vorgabe einer Mindestzahl somatischer Beschwerden zu einer Selektion psychischer Störungen führt. Ausgehend von diesem Befund folgerten die Autoren, daß die Definition im Gegensatz zum CDC-Vorschlag Personen mit ungeklärter Erschöpfung und wenigen somatischen Symptomen einschließen und Personen mit einer hohen Anzahl körperlicher Beschwerden ausschließen müsse (Katon und Russo, 1992).

Ausgehend von diesen Kritikpunkten wurden in der Folgezeit verschiedene alternative Definitionen formuliert, die in der Tendenz eine Aufweichung der CDC-Kriterien bedeuten (**Tabelle 2, siehe S. 16**). So berücksichtigte z.B. die australische Krankheitsdefinition keinerlei somatische Begleitsymptomatik (Lloyd et al., 1990). Die von Briten und Iren erarbeitete Oxford-Definition (**Tabelle 3; Sharpe et al., 1991, siehe S. 17**) verzichtete sowohl auf die Festlegung einer Mindestzahl von Begleitsymptomen als auch auf den strengen Ausschluß psychischer Störungen wie Depression, Angsterkrankung oder Hyperventilation. Als Untergruppe des CFS wurde bei zusätzlichem Nachweis einer Infektion im zeitlichen Zusammenhang mit der Erschöpfungserkrankung ein „Post-Infektious Fatigue Syndrome“ (PIFS) postuliert.



Tabelle 2: Verschiedene Definitionen des CFS

	<b>CDC-Definition (Holmes et al., 1988)</b>	<b>Australische Definition (Lloyd et al., 1990)</b>	<b>Oxford-Definition (Sharpe et al., 1991)</b>	<b>International Study Group (Fukuda et al., 1994)</b>
Krankheitsbeginn	„New onset“	Keine Angabe	„Definite onset“	„New or definite onset“
Schweregrad	Reduktion der gewohnten täglichen Aktivität auf <50%	„Signifikante Störung“ der gewohnten Aktivität	„Disabling“	„Substantielle“ Reduktion der gewohnten Aktivität
Ausschluß	Strikter Ausschluß aller definierten Erkrankungen mit Erschöpfungssymptomatik	Strikter Ausschluß aller andersartig diagnostizierten Fälle	Kein notwendiger Ausschluß von Depressionen, Angsterkrankungen, Hyperventilationen	Kein Ausschluß von Fibromyalgie, Angsterkrankungen, Somatisierungsstörungen, Depressionen, Neurasthenie und MCS
Nebenkriterien	11 Begleitsymptome und 3 objektive Befunde	Neuropsychiatrische Symptome	3 Begleitsymptome	8 Begleitsymptome
Geforderte Mindestanzahl von Nebenkriterien	6 Begleitsymptome und 2 objektive Befunde oder 8 Begleitsymptome	Keine	Keine	4 Begleitsymptome
Andere Erschöpfungskategorien	Keine	Keine	Keine	Idiopathic Chronic Fatigue (ICF)
Subgruppen des CFS	Keine	Keine	Post-Infectious Fatigue Syndrome (PIFS)	4 essentielle Subgruppen - Variablen und beliebige optionale Subgruppen - Variablen

**Tabelle 3: Oxford-Definition des CFS (Sharpe et al., 1991)****Kriterien**

1. Schwere Erschöpfung mit Einschränkung der physischen und mentalen Funktionen für die Dauer von mindestens sechs Monaten
2. Fakultativer Nachweis von Begleitsymptomen wie Myalgien sowie Störungen des Schlafs und des Befindens
3. Ausschluß aller somatischen Erkrankungen, welche mit Erschöpfung einhergehen
4. Ausschluß folgender psychiatrischer Krankheiten: Schizophrenie, manisch-depressive Erkrankung, Suchterkrankung, Eßstörung oder hirnorganische Psychosyndrome. Kein notwendiger Ausschluß anderer psychischer Störungen wie Depression, Angsterkrankung, Hyperventilation etc.

**Untergruppe: Post-Infectious Fatigue Syndrome (PIFS)**

Bei zusätzlichem Nachweis einer Infektion vor oder während der Erschöpfungs-krankheit

Auch in den USA fand eine langsame Abkehr von den Kriterien der CDC-Definition statt. Im Dezember 1994 publizierten die Arbeitsgruppe der „Centers for Disease Control and Prevention“ und die „International Chronic Fatigue Syndrome Study Group“ ein informeller Zusammenschluß amerikanischer, europäischer und australischer Experten, umfassende Richtlinien für die definitive Eingrenzung und Erforschung chronischer Erschöpfung (Fukuda et al., 1994). Dieses Papier kann als eine Wende angesehen werden, auch wenn die Autoren eher die Kontinuitäten als die Neuerungen betonen. Einleitend wird zunächst festgestellt, daß die bisherige CFS-Forschung **„keine pathognomonischen Zeichen oder diagnostischen Tests für diese Erkrankung nachgewiesen hat und zudem keine definitiven Behandlungen existieren“**. Weiterhin beklagen die Mitglieder der internationalen Forschungsgruppe eine klinische Praxis, in der **„häufig unangemessene Tests zur Feststellung des CFS bei chronisch erschöpften Personen eingesetzt werden“**. Diese Praxis gelte es zu unterbin-

den. Es reiche in der Regel aus, die folgenden Parameter zu erheben: Blutbild inklusive Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Alaninaminotransferase (= SGPT), Gesamteiweiß, Albumin, Immunglobuline, alkalische Phosphatase, Kalzium, Phosphat, Glukose, Harnstoff, Elektrolyte, Kreatinin, TSH, Urinanalyse. Die Autoren führen weiter aus: **„In clinical practice, no additional tests, including laboratory tests and neuroimaging studies, can be recommended for the specific purpose of diagnosing the chronic fatigue syndrome**. Tests should be directed toward confirming or excluding other etiologic possibilities. **Examples of specific tests that do not confirm or exclude the diagnosis of the chronic fatigue syndrome include serologic tests for Epstein-Barr virus, retroviruses, human herpesvirus 6, enteroviruses, and Candida albicans; tests of immunologic function, including cell population and function studies; and imaging studies, including magnetic resonance imaging scans and radionuclide scans (such as single-photon emission**

### computed tomography and positron emission tomography) of the head.“

In den folgenden Textpassagen wird dann ein „konzeptioneller Rahmen“ für zukünftige wissenschaftliche Studien vorgestellt. Das Neuartige des Ansatzes der „International CFS Study Group“ ist darin zu sehen, daß gegen die ursprüngliche Absicht der Vereinheitlichung durch strikte Ausschlußkriterien die Notwendigkeit der Einbeziehung aller unklaren Erschöpfungsfälle und die separate Analyse von Untergruppen betont wird. Insgesamt kann der Ansatz von Fukuda et al. gegenüber der ursprünglichen CDC-Definition als zugleich umfassender und differenzierter eingeordnet werden. Die Folge ist

die Abkehr von der Vorstellung, das CFS stelle eine pathogenetisch einheitliche, eigenständige Krankheitsentität dar. Hierzu stellen die Teilnehmer der internationalen CFS-Studiengruppe klar: „Keine der Bestimmungen der vorgelegten Richtlinien, insbesondere die Definition der idiopathischen chronischen Erschöpfung und der Subgruppen des CFS, begründen neuartige klinische Entitäten. Diese Definitionen wurden vielmehr entworfen, um vergleichende Studien zu erleichtern“.

Nach den neuen Diagnosekriterien liegt ein CFS dann vor, wenn das Hauptkriterium und vier oder mehr der Nebenkriterien erfüllt sind (**Tabelle 4**). Hauptkriterium ist unver-

**Tabelle 4:**

### **CDC-Diagnosekriterien des CFS (Fukuda et al., 1994)**

#### **Hauptkriterium**

- Unerklärbare, persistierende Müdigkeit oder leichte Ermüdbarkeit für die Dauer von mindestens 6 Monaten, welche
  - neu aufgetreten ist,
  - nicht Folge einer chronischen Belastungssituation ist,
  - unter Bettruhe nicht deutlich rückläufig ist und
  - so ausgeprägt ist, daß die durchschnittliche Leistungsfähigkeit deutlich reduziert ist
- Ausschluß anderer Krankheiten, welche die Erschöpfung erklären
- Kein notwendiger Ausschluß folgender Erkrankungen: Fibromyalgie, Angst-erkrankung, Somatisierungsstörung, reaktive Depression, Neurasthenie, Multiple Chemical Sensitivity Disorder

#### **Nebenkriterien**

1. Halsschmerzen
2. Schmerzhaft zervikale oder axilläre Lymphknoten
3. Muskelschmerzen
4. Wandernde, nichtentzündliche Arthralgien
5. Neu aufgetretene Kopfschmerzen
6. Konzentrationsschwierigkeiten und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses
7. Keine Erholung durch Schlaf
8. Verlängerte (> 24 h) generalisierte Müdigkeit nach früher tolerierten Beanspruchungen

## Abbildung 1: Diagnostikschema für die Evaluation von Patienten mit Müdigkeit (Fukuda et al., 1994)

### 1. Klinische Evaluation mit fortdauernder oder chronischer Ermüdung durch:

- a) Anamnese und körperliche Untersuchung
- b) Untersuchung des Geisteszustands (bei Auffälligkeiten entsprechende psychiatrische, psychologische oder neurologische Untersuchung)
- c) Tests (abweichende Ergebnisse, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen Ausschlußbefund hinweisen, sind abzuklären):
  1. Screening-Tests: Blutbild und Differentialblutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Alaninaminotransferase, Gesamteiweiß, Albumin, Immunglobuline, alkalische Phosphatase, Kalzium, Kreatinin, TSH, Phosphat, Glukose, Harnstoff, Elektrolyte, sowie Urinanalyse
  2. weitere Tests je nach klinischem Bild zum Ausschluß anderer Diagnosen.

Ausschluß des Falls, wenn eine andere Ursache für die chronische Müdigkeit ermittelt wurde.

### 2. Klassifizierung des Falls entweder als CFS oder als idiopathischer chronischer Ermüdungszustand (ICF) bei Fortdauer des Krankheitsbildes oder Rezidiven innerhalb des Zeitraumes von $\geq 6$ Monaten

#### A. Klassifizierung als CFS, wenn

- a. die Kriterien hinsichtlich des Grads der Müdigkeit erfüllt sind und
- b. gleichzeitig 4 oder mehr der folgenden Symptome über einen Zeitraum von  $> 6$  Monaten zu beobachten sind:
  - 1) Gedächtnis- und Konzentrationsschwäche
  - 2) Halsschmerzen
  - 3) schmerzhafte zervikale oder axilläre Lymphknoten
  - 4) Muskelschmerzen
  - 5) Gelenkschmerzen
  - 6) neu aufgetretene Kopfschmerzen
  - 7) keine Erholung durch Schlaf und
  - 8) verlängerte Erschöpfung nach früher tolerierter körperlicher Anstrengung

B. Klassifizierung als idiopathischer chronischer Ermüdungszustand, wenn die Kriterien hinsichtlich des Grads der Müdigkeit oder die Symptomkriterien für das CFS nicht erfüllt sind

### 3. Kategorisierung der Fälle nach Vorliegen oder Fehlen folgender grundlegender Parameter:

- A. zusätzlich vorhandene Erkrankungen (psychiatrische Krankheitsbilder sind anhand von Testresultaten zu belegen);
- B. aktueller Grad der Ermüdung (anhand einer Meßskala);
- C. Dauer des Ermüdungszustands;
- D. derzeitiger körperlicher Zustand (anhand von Tests).

Je nach Bedarf weitere Kategorisierung der Fälle anhand beliebiger Parameter wie z. B. spezieller epidemiologischer Merkmale oder relevanter Laborbefunde.

ändert eine für mindestens 6 Monate persistierende Müdigkeit oder leichte Ermüdbarkeit, für die keine andere Ursache gefunden werden kann, die nicht durch Bettruhe zu beheben ist und die so ausgeprägt ist, daß die durchschnittliche tägliche Leistungsfähigkeit deutlich reduziert ist. Neu in der Definition von 1994 ist, daß die Müdigkeit nicht Folge einer chronischen Belastungssituation sein darf. Die in der Definition von 1988 beschriebenen 11 Nebenkriterien wurden auf 8 reduziert, wobei die Kriterien leichte chronische Temperaturerhöhung (37,5°C – 38,6°C), Muskelschwäche und akuter Krankheitsbeginn im Laufe von wenigen Stunden bis Tagen fallengelassen wurden. Die ursprünglich als typisch angesehenen und unter dem Oberbegriff „neuropsychologische Symptome“ etwas ungenau zusammengefaßten Beschwerden wie Photophobie, vorübergehende Skotome,

ausgeprägte Irritabilität, Verwirrung und Depression wurden reduziert auf Konzentrationsstörungen und Störungen des Kurzzeitgedächtnisses. Ebenso gestrichen wurde die Notwendigkeit einer zumindest zweimaligen Dokumentation der drei Kriterien leichte Temperaturerhöhung, nicht exsudative Pharyngitis und Lymphknotenschwellungen durch einen Arzt im Abstand von mindestens einem Monat.

Die idiopathische chronische Müdigkeit liegt dann vor, wenn eine anderweitig nicht erklärbare Müdigkeit besteht, die die CFS-Kriterien nicht erfüllt. Das von Fukuda et al. vorgeschlagene Procedere bei der Evaluation und Klassifikation von Patienten mit ungeklärter chronischer Erschöpfung ist in einem Flußschema zusammengefaßt (**Abbildung 1, siehe Seite 19**).

## 4. CFS - Diagnostisches Vorgehen in der Praxis

Obwohl ursprünglich zu wissenschaftlichen Zwecken konzipiert, sollten auch in der Praxis die Diagnosekriterien des CFS von 1994 angewandt werden. Sie stellen immerhin eine gewisse Barriere dar vor dem „inflationären“ Gebrauch einer Diagnose auf der Basis eines überaus häufigen Symptoms mit unscharfen Grenzen zum Pathologischen.

Diagnostische Maßnahmen zur Abklärung einer chronischen Müdigkeit müssen hinreichend sein, sollten sich gleichzeitig aber auch auf das notwendige Maß beschränken. Entsprechend der neuen Definition von 1994 gestaltet sich die Diagnostik wie folgt:

1. Sicherung und Objektivierung einer chronischen, d. h. länger als 6 Monate bestehenden Müdigkeit und Prüfung, ob die sonstigen Diagnosekriterien für ein CFS (Tabelle 4, Abbildung 1) erfüllt sind;
2. Ausschluß behandelbarer Erkrankungen, durch welche die Symptome einer chronischen Müdigkeit bedingt sein könnten (Tabelle 5, siehe S. 22).

Chronische Müdigkeit ist definiert als eine vom Patienten subjektiv wahrgenommene persistierende Müdigkeit, die seit mindestens sechs aufeinanderfolgenden Monaten besteht. Eine „objektive“ Erfassung des Symptoms chronische Müdigkeit durch den Arzt ist meist schwierig. Hilfreich sind hier Fremdanamnesen sowie durch den Patienten geführte Tagesprotokolle über Häufigkeit und Dauer der Symptomatik. Durch das Zeitkriterium grenzt sich die chronische Müdigkeit von der sog. prolongierten Müdigkeit ab, die für einen Monat bis maximal fünf Monate besteht.

Das frühere Kriterium einer Reduktion der Leistungsfähigkeit durch chronische Müdigkeit um mindestens 50% wurde aufge-

geben. Zusätzlich zum Kriterium der chronischen Müdigkeit müssen für die Diagnose CFS mindestens 4 von 8 Nebenkriterien kontinuierlich über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten bestanden haben.

Wie bereits erwähnt ist der zweite zentrale Bestandteil im Rahmen der diagnostischen Abklärung eines CFS der Ausschluß anderer Erkrankungen, die eine chronische Müdigkeit hervorrufen können. In Tabelle 5 sind Erkrankungen aufgeführt, die **bei Vorliegen entsprechender klinischer Hinweise** abzuklären sind und welche die Diagnose eines CFS ausschließen. Sie lassen sich in neuropsychiatrische und internistische Erkrankungen sowie Intoxikationen und Medikamentennebenwirkungen unterteilen. Darüber hinaus schließt ausgeprägtes Übergewicht die Diagnose CFS aus.

In einer Vielzahl von Untersuchungen wurde versucht, die dem CFS zugrundeliegenden pathogenetischen Mechanismen aufzuklären und Parameter zu finden, mit deren Hilfe die Diagnose eines CFS gesichert werden könnte. Wiederholt wurde gezeigt, daß sog. Routine-Laborparameter bei Patienten mit CFS meist nicht pathologisch verändert sind. Sind sie pathologisch verändert, so führen sie in der Regel nicht zur Stellung der Diagnose CFS (Lane et al., 1990; Valdini et al., 1989). Entgegen allen anderslautenden Berichten hat man mit den heute verfügbaren Meßmethoden keine serologischen oder immunologischen Parameter gefunden, die die Diagnose eines CFS stützen oder ausschließen könnten. Daher können für die Routineabklärung eines CFS entgegen einer weithin gängigen Praxis z. B. die folgenden Testverfahren nicht empfohlen werden: Serologische Tests, u.a. für Epstein-Barr-Virus, Retroviren, Humanes Herpes Virus 6, Coxsackie B-Viren, Enteroviren oder

Tabelle 5:

## Differentialdiagnosen bzw. Ausschlußdiagnostik des CFS (Fukuda et al., 1994)

### Neuropsychiatrische Erkrankungen

- Schizophrenie, bipolare Psychosen, psychotische Depressionen, Wahnstörungen, Demenzen, Anorexia oder Bulimia nervosa;
- Schlaf-Apnoe-Syndrom; Narkolepsie und Kleine-Levin-Syndrom;
- neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Myasthenia gravis, multiple Sklerose, entzündliche oder metabolische Myopathien);
- Drogenabhängigkeit

### Internistische Erkrankungen

- Malignome
- Autoimmunkrankheiten (z. B. rheumatoide Arthritis, Lupus erythematodes);
- chronisch entzündliche Erkrankungen (z. B. M. Wegener, Sarkoidose, chronische Hepatitis);
- endokrine Erkrankungen (z. B. Hypothyreose, M. Addison, M. Cushing, Diabetes mellitus);
- Infektionskrankheiten:
  - lokale Infekte,
  - chronische und subakute bakterielle Infekte (z. B. Endokarditis, Tbc),
  - Pilzinfektionen, parasitäre Erkrankungen,
  - HIV-Infektion
- andere chronische pulmonale, gastrointestinale, hepatische, renale oder hämatologische Erkrankungen

### Intoxikationen und Medikamentennebenwirkungen:

- Nebenwirkungen von Medikamenten (z. B. Tranquilizer und Anti-depressiva)
- Einwirkung toxischer Substanzen (z. B. Schwermetalle, chemische Lösungen, Pestizide)

### Ausgeprägtes Übergewicht

Candida albicans und immunologische Untersuchungen wie z. B. Lymphozytentypisierungen oder Messungen von Zytokinspiegeln. Das diagnostische Basisprogramm kann bescheiden ausfallen, sofern man sich dessen bewußt bleibt, daß die Diagnose eines CFS eine rein **klinische Ausschlußdiagnose** ist und auch bleibt. Das bedeutet, daß nicht ein umfassender Ausschluß auch der unwahrscheinlichsten, aber denkbaren Diagnose gefordert ist; das wäre ein kostenträchtiges, den Patienten belastendes, potentiell gefährdendes und letztlich auch trügerisches Verfahren. Nur wenn der begründete klinische Verdacht besteht, daß eine Erkrankung vorliegt, die mit den genannten Laborparametern nicht ausreichend diagnostiziert werden kann, sollten weitere Bestimmungen durchgeführt werden.

Darüber hinausgehende wissenschaftliche Begleituntersuchungen bleiben klinischen Studien vorbehalten. Neben dem Ausschluß organischer Erkrankungen kommt dem psychiatrischen Konsil herausragende Bedeutung zu, nicht nur um etwaige zugrundeliegende psychiatrische Erkrankungen zu diagnostizieren, sondern auch um mögliche psychiatrisch/psychologische Therapieansätze zu eruieren.

Die Diagnostik ist wie folgt durchzuführen:

### Stufe 1

- Erhebung einer ausführlichen Eigenanamnese, die nach den bekannten Prinzipien der Anamneseerhebung Beschwerden, Verlauf und psychosoziale Situation zu berücksichtigen hat. Dabei können vom Patienten frei formulierte schriftliche Angaben, insbesondere bei einer sehr langen Krankheitsgeschichte, hilfreich sein.
- Vollständige körperliche Untersuchung nach den Prinzipien der Allgemeinmedizin, Inneren Medizin und Neurologie. Aufgrund der anamnestischen Angaben und der Befunde ggf. Überweisung zu au-

genärztlichen, gynäkologischen und/oder neurologischen - primär nicht-technischen - Untersuchungen, die in der Praxis des primär verantwortlichen Arztes nicht durchgeführt werden können.

- Auswahl der medizinisch notwendigen technischen Untersuchungen.

Da die Primärsymptomatik wenig spezifisch ist, sind zwei Gruppen zu unterscheiden:

- a) Untersuchungen, die bei allen Patienten durchgeführt werden sollten, da sie wichtige und häufige Ausschluß- oder Beweisdiagnosen organischer Erkrankungen betreffen:

Hierzu gehören als Laboruntersuchungen: Blutkörperchengeschwindigkeit, Blutbild einschließlich Differentialblutbild, SGOT, SGPT,  $\gamma$ GT, Elektrolyte, Kreatinin, Gesamteiweiß, Serumelektrophorese, Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Glukose, TSH, Urinstatus.

Als apparative Basisdiagnostik sind eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie ein EKG ausreichend.

- b) Untersuchungen, die aufgrund der aus Anamnese und körperlicher Untersuchung resultierenden Krankheitshypothese eine ausreichende Wahrscheinlichkeit besitzen, entscheidungsrelevant zu sein, also die Basis für weiterführende Diagnostik, Prognosebeurteilung oder therapeutische Entscheidungen zu bilden.

### Stufe 2

Falls durch die Untersuchungen der Stufe 1 eine bekannte Erkrankung auf organischer Grundlage weder bewiesen noch ausgeschlossen werden kann, sind aufgrund der Hypothesenbildung der Diagnostik der Stufe 1, und ausschließlich aufgrund dieser Hypothesenbildung, weitere diagnostische Maßnahmen notwendig und berechtigt, bei denen in jedem Fall das Prinzip der Entscheidungsrelevanz zu beachten ist. Dazu gehören insbesondere



- die psychiatrische oder psychosomatische Spezialanamnese und -beurteilung,
- die Kontrolle aller vorgenannten diagnostischen Parameter, deren Resultat außerhalb des Normalbereichs oder im Grenzbereich lag,
- technische Untersuchungen, die dem Ausschluß oder Beweis auch seltener, aber schwerwiegender und potentiell behandelbarer Erkrankungen dienen, die aufgrund der Erkenntnisse nach Stufe 1 in Frage kommen und die nach allgemeiner medizinischer Erfahrung häufig ein längeres Intervall zwischen prinzipiell feststellbarer Krankheitsentstehung und Diagnosezeitpunkt aufweisen. Die Entscheidung über eine solche weiterführende Diagnostik ist ein besonders schwieriger und wichtiger Anteil der ärztlichen Kunst und verlangt eine sorgfältige Beachtung der eigenen, unter anderem durch die Facharztbezeichnung begrenzten Kompetenz und die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Disziplinen. Aufgrund bisheriger negativer und positiver Erfahrungen mit der Diagnostik des CFS und verwandter Erkrankungen betrifft dies besonders folgende Untersuchungsverfahren:

#### **Stellenwert der mikrobiologischen Diagnostik:**

Die infektiologischen Theorien verstehen das CFS als postvirales Syndrom oder als Folge einer chronischen viralen, bakteriellen oder Candida-Infektion. Viele Patienten mit CFS berichten, daß der Erkrankung eine Infektion, meist viralen Charakters, vorausging; woraus auf einen Kausalzusammenhang zwischen CFS und Infekten geschlossen wurde (Horwitz et al., 1975; Tobi et al. 1982; Du Bois et al., 1984). Unter Berücksichtigung der Häufigkeit viraler Atemwegsinfekte in der Allgemeinbevölkerung ist jedoch bis heute nicht bewiesen, daß virale Infekte vor dem Ausbruch des CFS häufiger auftreten als in der Kontrollbevölkerung. Erschwerend für die Beurteilbarkeit der Studi-

en kommt hinzu, daß für die meisten der überprüften Viren eine hohe Durchseuchung von bis zu 95% in der Bevölkerung besteht; erhöhte Antikörper-Titer müssen daher nicht notwendigerweise mit einem CFS im Zusammenhang stehen. Überzeugende und konsistente Beweise für eine virale Genese des CFS gibt es derzeit nicht (Landay et al., 1991; Buchwald et al., 1996).

Ebenso fand sich kein Anhalt für eine bakterielle oder parasitäre Ursache des chronischen Müdigkeitssyndroms. Erwähnt sei hier die hauptsächlich in der Laienpresse propagierte Theorie, daß eine „Überwucherung“ mit dem Hefepilz **Candida** die Ursache für die Erkrankung sein könnte. In der Regel kann Candida jedoch nur bei immunsupprimierten Patienten zu einer systemischen Infektion führen - ein schwerwiegender, mit einer Prädisposition für derartige Infektionen einhergehender Immundefekt wurde jedoch bei CFS-Patienten nie gefunden. Insofern ist eine pathogenetische Bedeutsamkeit von Candida nicht anzunehmen (Scheurlen, 1996).

Konsensus besteht daher darüber, daß umfangreiche mikrobiologische Untersuchungen wie z. B. die Bestimmung von Virusantikörpertitern ohne entsprechende klinische Symptomatik nicht indiziert sind (Buchwald et al., 1996).

#### **Stellenwert der immunologischen Diagnostik:**

Zahlreiche Arbeitsgruppen versuchten, das CFS als Folge eines Immundefekts zu erklären. Die bisherigen immunologischen Untersuchungen haben jedoch kein einheitliches Ergebnis erbracht (Lloyd et al., 1989; Read et al., 1988; Prieto et al., 1989; Buchwald et al., 1991 und 1997; Bennett et al., 1996 und 1997; Gupta und Vayuvegula, 1991; Mawle et al., 1997; Klimas et al., 1990; Peakman et al., 1997; Straus et al., 1989 und 1993; Landay et al., 1991). Die Abweichun-

gen traten nie bei der Mehrzahl der Patienten auf und korrelierten meist nicht mit der Schwere der Erkrankung. Auch war die Ausprägung der Befunde in der Regel diskret. Bei der Bewertung von immunologischen Grenzbefunden ist ebenso wie bei solchen aus dem Gebiet der Endokrinologie und des Stoffwechsels sowie der Neurologie zu berücksichtigen, daß einseitige Diäten, die teilweise sehr hohe Zahl von als Medikamente verabreichten organischen und anorganischen Verbindungen und muskuläre Inaktivität als solche Körperfunktionen verändern können.

In der Mehrzahl der Studien fand sich weder eine Assoziation zwischen bestimmten Immunparametern und klinischem Erscheinungsbild noch eine Änderung der Immunparameter im Verlauf der Erkrankung. Eine Vorhersage des Krankheitsverlaufs oder des möglichen Ansprechens auf eine Therapie anhand der Immunparameter war in keinem Falle möglich (Clark et al., 1995; Wilson et al., 1994).

Für die Uneinheitlichkeit der Ergebnisse wurden die unscharfe Begriffsdefinition, interkurrierende Variablen physiologischer und pathologischer Art (z. B. Depression) sowie statistische Mängel und variierende Methodik angeführt. Zweifel an einer (alleinigen) Immungnese des CFS kommen ungeachtet dieser Einwände aber auch allein wegen der oft geringfügigen Ausprägung und der geringen Reproduzierbarkeit der nachgewiesenen immunologischen Veränderungen auf. Auch die überwiegend fehlende Korrelation zur Schwere der Krankheitssymptome sowie die Tatsache, daß die Mehrheit der Patienten mit CFS keine der genannten Veränderungen in ihrem Immunstatus erkennen läßt, spricht gegen die Allgemeingültigkeit der Immunhypothese.

Die Durchführung einer umfangreichen immunologischen Diagnostik wie z. B. Lymphozytentypisierungen oder Bestimmung

von Zytokinen ist aus den genannten Gründen derzeit weder für die Diagnose noch für die Verlaufsbeobachtung eines CFS indiziert.

### **Stellenwert der neuroradiologischen Diagnostik:**

Patienten mit CFS geben oft Symptome an, die auf eine Funktionsstörung des zentralen Nervensystems hindeuten, wie z. B. Konzentrationsschwäche, Gedächtnisstörungen, Photophobie, Parästhesien und andere. Charakteristischerweise sind bei Patienten mit CFS sowohl bei der neurologischen Untersuchung als auch bei der neurologischen Standarddiagnostik wie z. B. EEG, Elektromyographie sowie Computertomographie des Gehirns unauffällige Befunde zu erwarten. Anfang der 90er Jahre wurden dann die neuen Techniken Magnetresonanztomographie (MRT), Single-Photonen-Emissions-Computertomographie (SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) angewandt. In den ersten MRT-Untersuchungen wurden punktuelle hyperdense Bezirke in der subkortikalen weißen Substanz von CFS-Patienten nachgewiesen; diese Läsionen wurden als Hinweise auf ein Ödem oder Demyelinisierung interpretiert. In einer größeren Studie wurden diese hyperdensen Foci bei 112 von 142 (79 %) der CFS-Patienten verglichen mit nur 10 von 47 (21 %) Kontrollpersonen gefunden, wobei die Bedeutung der Resultate unklar bleibt angesichts der ebenfalls „pathologischen“ Befunde bei 21 % der Normalpersonen (Buchwald et al., 1992). Diese Befunde differieren deutlich von den z. B. bei Patienten mit multipler Sklerose erhobenen Befunden. Da bislang aber keine histopathologischen Untersuchungen dieser „hyperdensen Foci“ durchgeführt werden konnten, bleibt die pathophysiologische Bedeutung dieser Befunde unklar. Gegensätzliche Ergebnisse wurden jedoch ebenso berichtet. Beim Vergleich von 26 CFS-Patienten mit 18 normalen Kontrollpersonen wurde kein sig-

nifikanter Unterschied hinsichtlich der MRT-Untersuchungsergebnisse zwischen beiden Gruppen gefunden.

In SPECT-Untersuchungen wurden regionale Perfusionsabnormalitäten häufiger bei CFS-Patienten als bei gesunden Kontrollpersonen gefunden. Die beobachteten Signalabweichungen ähnelten denen von Patienten mit einer AIDS-Enzephalopathie. Auch für die SPECT-Untersuchungen bleibt jedoch die pathophysiologische Signifikanz ungeklärt (Ichise et al., 1992; Schwartz et al., 1994).

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß durch neuroradiologische Untersuchungsverfahren bei manchen CFS-Patienten „Veränderungen“ des Gehirns nachweisbar sind, deren pathogenetische Bedeutsamkeit noch ungeklärt ist. Da sie sowohl bei gesunden Kontrollpersonen als auch bei Patienten mit anderen neurologisch/psychiatrischen Erkrankungen gefunden wurden, sind sie aber nicht spezifisch und somit auch nicht von diagnostischer Aussagekraft.

Aus diesem Grunde ist die Durchführung der o. g. neuroradiologischen Untersuchungsverfahren nicht zur Sicherung der Diagnose CFS geeignet und sollte nur bei begründetem Verdacht auf Vorliegen eines neurologisch/psychiatrischen Krankheitsbildes erfolgen.

#### **Stellenwert der Bestimmung von Vitaminen und Spurenelementen:**

Ein Mangel an Vitaminen oder Spurenelementen konnte bei sich ausgewogen ernährenden CFS-Patienten in Deutschland bislang nicht nachgewiesen werden. Insofern entbehren die entsprechenden Laboruntersuchungen einer wissenschaftlichen Grundlage.

#### **Stellenwert einer Allergiediagnostik:**

Bisher gibt es keinen wissenschaftlichen Hinweis darauf, daß z. B. Nahrungsmittelallergien eine Rolle beim CFS spielen. Eine entsprechende Diagnostik hat daher keinen Erkenntniswert.

Die Patientinnen und Patienten sollten auf allen Stufen des diagnostischen Prozesses verständlich und wahrheitsgemäß über diagnostische Unsicherheiten, Notwendigkeit und Risiko weiterführender Diagnostik und therapeutische Möglichkeiten und deren Begrenztheit informiert werden. Aufgrund der bekannten, immer wieder auftretenden Auseinandersetzungen zwischen Ärzten und Patienten und Ärzten untereinander empfiehlt es sich, nach abgeschlossener Diagnostik der Stufe 1 und ggf. der Stufe 2 diese Informationen schriftlich, entweder im Arztbrief an einen überweisenden Arzt oder durch einen Bericht an den Patienten selbst niederzulegen.

Die Diagnose CFS kann beibehalten oder gestellt werden, wenn folgende zwei Bedingungen erfüllt sind:

1. Erfüllung der positiven Kriterien für die Diagnose CFS (siehe oben).
2. Ausschluß einer definierten psychiatrischen, psychosomatischen, neurologischen oder internistischen Erkrankung nach Abschluß der Diagnostik Stufe 2.

Die Diagnose CFS ist dabei als Arbeitsdiagnose zu betrachten, die in geeigneten Abständen in Hinsicht auf eine noch nicht entdeckbare oder beweisbare psychische oder internistische Erkrankung weiter kontrolliert werden muß und ggf. bewiesen oder ausgeschlossen werden kann, wenn durch die zukünftige medizinische Forschung Testmethoden mit eindeutiger Beweiskraft („Evidenz“) zur Verfügung gestellt werden.

## 5. CFS-Therapie

Der Nachweis für die Wirksamkeit einer spezifischen medikamentösen Therapie des CFS konnte trotz zahlreicher Versuche und Studien in den vergangenen 10 Jahren bislang nicht erbracht werden, wie auch kürzlich Reid et al. in ihrer nach den Prinzipien der evidence based medicine erstellten Übersichtsarbeit dargelegt haben (Reid et al., 2000). Hauptgrund hierfür sind methodologische Probleme beim Design von Therapiestudien: Wie erwähnt, haben sich seit 1988 die diagnostischen Kriterien für das CFS zweimal geändert, was zwangsläufig dazu führen mußte, daß in Therapiestudien je nach verwendeten diagnostischen Kriterien unterschiedliche Patienten eingeschlossen wurden. Ein besonderes methodisches Problem ist zudem, daß objektivierbare Parameter fehlen, die das Ansprechen auf eine Therapie erfassen könnten. Die meisten Studien stützen sich auf die Dokumentation subjektiver Parameter, also auf das vom Patienten mitgeteilte Gefühl einer Symptomreduktion.

Bisher gibt es nur wenige doppelblinde, placebokontrollierte Studien zur Behandlung des CFS. Die meisten Therapieansätze stützen sich auf anekdotische Beobachtungen über die Wirksamkeit bestimmter Substanzen und auf Therapieversuche, die ohne Kontrollgruppe durchgeführt wurden. Gerade im Falle des CFS sind jedoch doppelblinde, placebokontrollierte Studien unverzichtbar, da zum einen das klinische Bild durch Fluktuation gekennzeichnet ist mit einer Tendenz zur spontanen Besserung und zum anderen eine signifikante Besserung durch Placeboeffekte wiederholt beschrieben worden ist.

Im folgenden sollen die wichtigsten Therapieansätze kurz dargestellt werden:

### **Virostatika:**

Acyclovir, das die virale DNS-Replikation hemmt, erwies sich in einer doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie als dem Placeboeffekt nicht überlegen; es kam jedoch bei 12 % der mit Acyclovir behandelten Patienten zu schwerwiegenden nephrotoxischen Nebenwirkungen (Straus et al., 1988).

Amantadin, ein Medikament, welches das Uncoating und die Virusaufnahme in die Wirtszelle beim Influenza A-Virus verhindern kann, ist in einem Einzelfallbericht als wirksam gegen CFS beschrieben worden. Dieses Ergebnis konnte jedoch in einer Crossover-Studie nicht bestätigt werden (Plioplys und Plioplys, 1997).

### **Immunmodulierende Therapie:**

Die therapeutische Wirkung einer intravenösen Applikation von Immunglobulin G (IgG) wurde in drei doppelblinden placebokontrollierten Studien untersucht. In einer Studie von Peterson et al. wurden die Patienten 6mal im Abstand von einem Monat mit IgG in einer Dosis von 1 g pro kg Körpergewicht behandelt, wobei die IgG-Gabe der Placebothherapie nicht überlegen war (Peterson et al., 1990). In einer weiteren Studie verabreichten Lloyd et al. 3mal im Abstand von einem Monat Infusionen einer höheren Dosis von 2 g pro kg Körpergewicht; hier ließ sich ein positiver Effekt der Immunglobuline nachweisen (Lloyd et al., 1990). In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe konnten diese Ergebnisse jedoch nicht reproduziert werden (Vollmer-Conna et al., 1997). Der therapeutische Effekt von IgG bei der Behandlung des CFS ist mithin ungeklärt. Die Therapie mit Immunglobulinen ist daher nicht indiziert und allenfalls klinischen Studien vorbehalten.

Die Gabe einer Leukozytenpräparation, der immunmodulatorische Eigenschaften zugeschrieben werden, erwies sich ebenfalls als wirkungslos. Bei dieser Leukozytenpräparation, dem sog. Transfer-Faktor, handelte es sich um einen Extrakt von  $5 \times 10^8$  Leukozyten mit mehr als 50 % mononukleären Zellen, die aus dem Blut von Familienmitgliedern mit kompatibler Blutgruppe isoliert und 8mal im Abstand von je zwei Wochen intramuskulär injiziert wurden (Lloyd et al., 1993).

Des weiteren wurde der therapeutische Nutzen einer speziell konfigurierten Doppelstrang-RNA-Präparation (Poly I: Poly C12 U; Ampligen®), der sowohl antivirale als auch immunmodulatorische Wirksamkeit zugeschrieben wird, untersucht. In dieser prospektiv angelegten, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multicenterstudie wurde eine Überlegenheit von Ampligen® gegenüber Placebo im Sinne einer Besserung der Beschwerden der Patienten nachgewiesen. Der therapeutische Effekt war jedoch nur ein sehr geringer. Angesichts der Tatsache, daß während dieser Studie ernste und lebensbedrohliche Nebenwirkungen (z. B. Hepatotoxizität, kardiale Arrhythmien und ausgeprägte abdominelle Schmerzen) auftraten, kann die Therapie mit Ampligen® nicht allgemein empfohlen werden, bevor nicht weitere Daten über Effektivität und Sicherheit der Therapie vorliegen (Strayer et al., 1992).

In einer unkontrollierten Studie mit Interferon- $\alpha$  zeigte sich kein therapeutischer Nutzen dieses potenten immunstimulierenden Zytokins. Die Patienten berichteten vielmehr über eine kurzfristige Symptomverstärkung nach subkutaner Gabe (McBride und McCluskey, 1991). Anekdotische Berichte liegen vor über die therapeutische Verwendung anderer Immunstimulantien wie z. B. Interleukin 2; im Falle des Interleukin 2 fand sich kein therapeutischer Nutzen (Behan und Behan, 1988; Ganty und Holmes, 1989; Shepherd, 1988).

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit von Fludro- bzw. Hydrocortison untersucht. In einer placebokontrollierten Crossover-Studie fand sich kein signifikanter Effekt einer Therapie mit Fludrocortison (Peterson et al., 1998). Unter Verabreichung von 15 mg Hydrocortison pro  $m^2$  Körperoberfläche fand sich in einer placebokontrollierten Studie eine signifikante Besserung des Parameters „subjektives Wohlbefinden“, während andere Parameter keine Änderung zeigten; gleichzeitig traten jedoch unerwünschte Kortikoidnebenwirkungen auf (McKenzie et al., 1998). In einer weiteren Studie wurden 5 oder 10 mg Hydrocortison oder ein Placebopräparat einen Monat lang täglich verabreicht; hierunter fand sich bei 28 % der kortikoidbehandelten im Vergleich zu 9 % der placebobehandelten Personen eine Besserung der Symptomatik (Cleare et al., 1999). Bislang ungeklärt ist, ob durch eine längerfristige Niedrigdosis-Hydrocortison-Behandlung eine anhaltende Besserung der Symptomatik ohne gleichzeitiges Auftreten gravierender Nebenwirkungen zu erzielen ist. Eine Therapie mit Glukokortikoiden kann daher keinesfalls empfohlen werden.

In unkontrollierten Studien wurden immunsuppressive Substanzen wie Cyclophosphamid und Azathioprin als ineffektiv beschrieben (Behan und Behan, 1988).

### **Vitamine, Mineralstoffe, essentielle Fettsäuren u. a.:**

Ausschlußdiäten oder Therapien mit Vitaminen in hoher Dosierung entbehren einer wissenschaftlichen Grundlage – wie zuvor bereits ausgeführt worden ist.

In einer unpublizierten Studie von Cox et al. wurde festgestellt, daß CFS-Patienten niedrigere erythrozytäre Magnesiumspiegel haben als gesunde Kontrollpersonen. In der Folge konnten andere Untersucher keine Unterschiede der Magnesiumspiegel im Serum, Vollblut oder Erythrozyten zwischen CFS-Patienten und Kontrollen finden

(Gantz, 1991; Deulofeu et al., 1991). In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersuchte Cox ausgehend von o. g. Befunden den Effekt von intramuskulär verabreichtem Magnesium bei 32 Patienten mit CFS. 80 % der Patienten, die mit Magnesium behandelt wurden, zeigten eine Besserung ihrer Symptomatik verglichen mit 18 % in der Placebogruppe. Diese Resultate wurden erhalten durch Auswertung von Fragebögen; objektive Parameter wurden nicht benutzt. Darüber hinaus wurden keine Berichte über den Langzeitverlauf gegeben (Cox et al., 1991). Die Ergebnisse konnten durch andere Untersucher nicht reproduziert werden (Clague et al., 1992; Gantz, 1991).

Kaslow et al. untersuchten die Wirkung des intramuskulär verabreichten Rinderleberextrakt-Folsäure-Vitamin B12-Gemisches in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden Crossover-Studie. Ein therapeutischer Nutzen fand sich nicht (Kaslow et al., 1989).

Gleichfalls ohne therapeutischen Effekt waren intravenös gegebene Multivitaminpräparationen sowie Zink. In einer unkontrollierten „Within-Subject“-Studie untersuchten Dykman et al. 1998 den Effekt von Nahrungsergänzungen und fanden eine deutliche Besserung der Symptome bei CFS-Patienten, die nach eigenem Gutdünken ihre Ernährung modifiziert hatten durch Hinzufügung von gefriergetrockneten Aloe vera-Extrakten, pflanzlichen Sacchariden, Mineralien, Vitaminen u. a. Die Autoren postulieren eine mögliche Einwirkung der modifizierten Ernährung auf Neurotransmitter, räumen aber ein, daß aufgrund des beobachteten Therapieerfolges bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ein bedeutsamer Placeboeffekt nicht ausgeschlossen werden kann und größere placebokontrollierte Studien zur Bestätigung der Ergebnisse vonnöten sind (Dykman et al., 1998).

Da bei CFS-Patienten erniedrigte Serumcarnitinspiegel nachgewiesen wurden und über deren Korrelation mit der CFS-Symptomatik berichtet wurde (Plioplys und Plioplys, 1995), wurde die therapeutische Effizienz von Carnitin in einer Crossover-Studie geprüft: Eine statistisch signifikante klinische Besserung fand sich bei 12 von 18 untersuchten Parametern nach 8wöchiger Therapie, wobei die Patienten mit besonders schwerwiegender Symptomatik am meisten profitierten (Plioplys und Plioplys, 1997). Die Bestätigung dieser Befunde in einer Studie mit größeren Fallzahlen steht noch aus. Eine neue Fall-Kontrollstudie konnte die Verminderung der Carnitinspiegel nicht bestätigen (Soetekouw et al., 2000).

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie über die Wirkung von „Efamol Marine“, einer Mixtur aus „Evening Primrose Oil“ (Nachtkerzensamenöl) und Fischöl, beschrieb eine signifikante Besserung bei 85 % der CFS-Patienten nach 15 Wochen verglichen mit nur 17 % in der Placebogruppe (Behan et al., 1990). In einer weiteren Studie mit „Efamol Marine“ fand sich jedoch kein therapeutischer Nutzen der essentiellen Fettsäuren (McBride und McCluskey, 1991).

#### **Antimykotika:**

Es gibt einige klinische Ähnlichkeiten zwischen CFS und dem sog. „Candida-Hypersensitivitätssyndrom“. Entgegen ärztlicher Empfehlungen unterziehen sich die Patienten oft selbst strengen Ausschlußdiäten oder werden aufgrund eines (normalen) Nachweises von Hefepilzen im Stuhl antimykotisch mit oralem Nystatin und Ketoconazol behandelt. Eine wissenschaftliche Basis für ein derartiges Vorgehen existiert nicht; derartige Medikamente sollten zur Behandlung des CFS nicht angewandt werden (Scheurlen, 1996; Dismukes et al., 1990).

**Antidepressiva:**

Tri- und tetrazyklische Antidepressiva werden zur Therapie des CFS vielfach eingesetzt. Dieser Therapieansatz erscheint aus mehreren Gründen sinnvoll: Zum einen leiden viele Patienten mit CFS an einer depressiven Störung. Zum anderen haben sich Antidepressiva bei der Behandlung primär depressiver Erkrankungen mit begleitender Müdigkeit und Erschöpfungszuständen als effektiv erwiesen. Da es sich bei den Antidepressiva um hochpotente Medikamente mit z. T. ernstzunehmenden Nebenwirkungen handelt, ist eine derartige Therapie nur nach strenger Indikationsstellung zu empfehlen und gehört in die Hand des Spezialisten.

Die Ergebnisse offener unkontrollierter Studien weisen darauf hin, daß 70 – 80 % der CFS-Patienten von einer antidepressiven Therapie profitieren (Manu et al., 1989). Der Wirkungsmechanismus der Antidepressiva bei der Therapie des CFS ist nicht geklärt. Da die verwendeten Dosen jedoch unter den üblicherweise zur Therapie depressiver Störungen eingesetzten Dosen liegen und der Therapieerfolg meist schon innerhalb weniger Tage eintritt, ist es eher unwahrscheinlich, daß der therapeutische Effekt allein auf eine Behebung der depressiven Symptomatik zurückzuführen ist.

In Zukunft könnten auch selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer (z. B. Fluoxetin oder Paroxetin) oder reversible Monoaminoxidasehemmer (z. B. Moclobemid) an Bedeutung gewinnen. In einer unkontrollierten und bisher nicht veröffentlichten Studie profitierten 9 von 16 Patienten (56 %) von einer Therapie mit Moclobemid. In einer weiteren Studie konnte durch Verabreichung von Selegilin, eines spezifischen Monoaminoxidase-B-Rezeptor-Hemmers, eine geringe, aber signifikante Besserung der Symptome erzielt werden (Natelson et al., 1998). In einer kontrollierten Studie profitierten CFS-Patienten jedoch nicht von einer Therapie mit Fluoxetin, auch nicht bei

gleichzeitig bestehender depressiver Symptomatik (Vercoulen et al., 1996).

**Andere Medikamente:**

Weitgehend wirkungslos blieben Therapieversuche mit zentral oder peripher angreifenden Analgetika und nicht-steroidalen Antirheumatika. Auch Injektionen von Lokalanästhetika und Kortikoiden brachten nicht den gewünschten Erfolg.

Ohne anhaltende Wirkung blieben passive physikalisch-therapeutische Maßnahmen wie Massagen, Kältetherapie, Elektrotherapie oder Ultraschall. Auch Wärme, zum Beispiel in Form warmer Bäder oder als Kurzwellendiathermie, lindert die Beschwerden meist nur kurzfristig.

Eine Vielzahl alternativer Therapien werden beim CFS angewandt. Diese sind wissenschaftlich meist nicht plausibel, häufig teuer und u.U. sogar gefährlich.

**Kognitive Verhaltenstherapie:**

Verschiedene Gründe sprechen dafür, daß die kognitive Verhaltenstherapie (VT) als Behandlungsverfahren bei CFS sinnvoll sein könnte: Zum einen konnte gezeigt werden, daß verschiedene kognitive Faktoren, u.a. die Einstellung des Patienten zu seiner Krankheit, von großer Bedeutung für den Krankheitsverlauf sind. Zum anderen hat sich die VT als effektive Therapiemethode bei der Behandlung von Angst, Depressionen und Schlafstörungen erwiesen und ist auch mit Erfolg bei anderen chronischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis oder chronischen Rückenschmerzen eingesetzt worden.

Die kognitive Verhaltenstherapie versucht, aufrechterhaltende Faktoren der Erkrankung zu identifizieren und durch verschiedene kognitive und behaviorale Verfahren zu beeinflussen. In Anlehnung an Modelle der Entstehung chronischer Schmerzsyndrome könnte man beim CFS von folgen-

dem Modell der Entstehung chronischer Müdigkeit ausgehen: Die bereits bestehende Müdigkeit führt zur Vermeidung von Aktivitäten, die früher als angenehm empfunden wurden, weil die Patienten glauben, daß diese Aktivitäten die Müdigkeit noch verstärken. Dieses Vermeidungsverhalten kann zu negativen Kognitionen führen, die speziell die Müdigkeit betreffen wie „die Müdigkeit ist unerträglich und richtet mich zugrunde!“, aber auch zu generalisierten negativen Selbstbewertungen wie „ich mag mich in diesem Zustand nicht mehr leiden!“ oder „ich bin nichts mehr wert!“. Die Folge können Aggressionen, Depressionen und Angst sein, die wiederum Ursache für Müdigkeit und Erschöpfung sind und so zur Ausbildung eines Circulus vitiosus führen. Durch die VT kann dieser Circulus vitiosus unterbrochen werden.

In einer Übersichtsarbeit (Price und Cooper, 1998) werden 13 randomisierte, kontrollierte Studien zur Wertigkeit der VT bei der Therapie des CFS beschrieben (u. a. Butler et al., 1991; Deale et al., 1997; Dettling, 1998; Friedberg und Krupp, 1994; Lloyd et al., 1993; Sharpe et al., 1996). In der Mehrzahl der Studien fand sich ein gewisser positiver Effekt der VT, insbesondere dann, wenn sie von besonders erfahrenen Therapeuten durchgeführt wurde. Es wird daher durchaus für gerechtfertigt gehalten, eine verhaltenstherapeutische Behandlung des CFS zu versu-

chen: Aussichten auf Erfolg einer derartigen Therapie bestehen jedoch vor allem bei motivierten Patienten. Gerade für CFS-Patienten gilt jedoch, daß meist ein erheblicher Widerstand gegen Psychotherapien besteht, und daß dieser Widerstand durch bewußte oder unbewußte Signale von Ärzten verstärkt wird, die den Glauben des Patienten an eine somatische Ursache bestärken.

Festzuhalten ist, daß es bislang keine in ihrer Effektivität wissenschaftlich belegten medikamentösen Therapieansätze gibt. Eine symptomatische antidepressive Therapie kann im Einzelfall hilfreich sein; darüber hinausgehende pharmakologische Therapieansätze sollten nur im Rahmen klinischer Studien erprobt werden. Ein abgestuftes Übungsprogramm zur Wiedererlangung physischer Aktivität ist in jedem Fall als sinnvoll anzusehen. In zwei placebokontrollierten Studien fand sich nach Absolvierung derartiger Übungsprogramme eine Abnahme der Müdigkeit und Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Fulcher und White, 1997; Wearden et al., 1998). Die oftmals empfohlene Bettruhe als therapeutische Maßnahme ist keinesfalls indiziert und verschlechtert möglicherweise sogar die Symptomatik. Auch eine kognitive Verhaltenstherapie ist zu erwägen, wenn der Patient einer solchen Behandlungsmaßnahme aufgeschlossen gegenüber steht.





## 6. CFS - Zusammenfassung

Die 1988 vorgeschlagenen CDC-Diagnosekriterien und alle in der Folge publizierten Revisionen sind vorläufige Arbeitshypothesen. Sie kennzeichnen keine Krankheitsentität, sondern beschreiben einen Katalog von somatischen und neurologisch/psychiatrischen Symptomen und Ausschlußkriterien. Sie wurden erarbeitet, um die dringend notwendige wissenschaftliche Erforschung des Syndroms durch Vergleichbarkeit der Daten sicherzustellen. Auch in der klinischen Praxis sollte sich jede Diagnose eines CFS an dieser Definition orientieren.

Trotz intensiver Forschungsbemühungen konnte die Ätiopathogenese des CFS bislang nicht geklärt werden. Ob es sich bei CFS und verwandten Syndromen um Krankheiten im Sinne einer somatischen oder psychischen „Entität“, oder um einen durch Zeitgeist und Medienverstärkung bedingten Ausdruck menschlicher Bewältigungsprobleme in den Industrieländern handelt, ist ebenso umstritten wie vor 10 Jahren. Überzeugende Beweise für eine infektiöse, immunologische, chemische oder physikalische Genese des Syndroms gibt es zur Zeit nicht. Ob die in jüngster Zeit beschriebenen Alterationen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse sowie die mittels neuroradiologischer Verfahren nachgewiesenen strukturellen und funktionellen Veränderungen im Bereich des zentralen Nervensystems krankheitstypisch und pathogenetisch bedeutsam sind, ist mangels Bestätigung von anderer Seite offen. Eine endgültige Bewertung von Spezifität und funktioneller Relevanz dieser Befunde steht aus.

Zur Diagnosestellung (vgl. auch S. 21ff.) ist lediglich ein diagnostisches Basisprogramm durchzuführen, das neben der Anamnese und körperlichen Untersuchung sowie ggf. einem psychiatrischen Konsilium das folgende Laborscreening umfaßt: Blutkörper-

chensenkungsgeschwindigkeit, Blutbild einschließlich Differenzialblutbild, SGOT, SGPT,  $\gamma$ GT, Elektrolyte, Kreatinin, Gesamteiweiß, Serumelektrophorese, Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Bilirubin, Glukose, TSH, Urinstatus. Als apparative Basisdiagnostik sind eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie ein EKG ausreichend.

Über den vorgeschlagenen Umfang hinausgehende diagnostische Maßnahmen haben nach allgemeinem Konsensus beim derzeitigen Kenntnisstand zur Ätiopathogenese des CFS keinen erkennbaren Wert für die Diagnosestellung. Mittels immunologischer und bakteriologischer Untersuchungen, Hormonanalysen, EEG, CT, SPECT, PET und anderen Untersuchungstechniken ist die Diagnose CFS weder zu sichern noch zu widerlegen. Eine „ausufernde“ Diagnostik, wie sie häufig vom Patienten gewünscht wird, ist in jedem Falle zu vermeiden. Hierdurch ist nicht nur keine Sicherung der Diagnostik zu erwarten, sondern es ist sogar ein negativer Einfluß auf den Patienten zu befürchten, da dieser auf die vermeintliche somatische Komponente fixiert wird.

Der Nachweis für die Wirksamkeit einer spezifischen Therapie konnte bislang nicht erbracht werden. Eine Vielzahl von Therapieversuchen mit differenten und zum Teil sehr teuren Medikamenten (Immunglobuline, Virostatika, Interferon, unspezifische Immunstimulantien u. a.) oder mit paramedizinischen Verfahren (Ozontherapie, „ionischer Sauerstoff“, immunstimulatorische Pflanzenextrakte u. a.) blieben ohne objektivierbare Erfolge. Daher sollten Therapieversuche mit differenten Pharmaka nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen. Nach allgemeinem Konsensus wird eine möglichst zurückhaltende, symptomatische Behandlung der Beschwerden empfohlen. Therapeutisch im Vordergrund stehen sollte

eine von Vertrauen geprägte Beziehung des Patienten zu seinem behandelnden Arzt, ggf. unter Einbeziehung von Bezugspersonen der Patienten. Der Patient sollte immer das Gefühl vermittelt bekommen, daß seine Erkrankung ernst genommen wird; er sollte über die Erkrankung und deren prinzipiell gute Prognose, aber auch über den zur Zeit noch unvollständigen Kenntnisstand hin-

sichtlich der Ätiopathogenese, die sinnvollerweise durchzuführende Diagnostik und die fehlenden spezifischen Therapieansätze aufgeklärt werden. Die Aufgabe der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes ist es, Diagnostik und Therapie gemäß o. g. Grundsätze durchzuführen und die Patientin/den Patienten vor unnötigen, ihn eher belastenden Maßnahmen zu bewahren.

## Literaturverzeichnis

- Albers L:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. Dt. Ärztebl. 92: B-2398-B-2399, 1995
- Bates DW, Buchwald D, Lee J, et al.:** Clinical laboratory test findings in patients with chronic fatigue syndrome. Arch Intern Med 155: 97-103, 1995
- Beard G:** Neurasthenia, or nervous exhaustion. Boston Med Surg J III/13: 217-221, 1869
- Behan PO, Behan WMH, Horrobin DF:** The use of EFA's in chronic fatigue syndrome. Acta Neurol Scand 82: 209-216, 1990
- Behan PO, Behan WMH:** Postviral fatigue syndrome. CRC Critical Reviews in Neurobiology 4: 157-178, 1988
- Bennett AL, Chao CC, Hu S, et al.:** Elevation of bioactive transforming growth factor- $\beta$  in serum from patients with chronic fatigue syndrome. J Clin Immunol 17: 160-166, 1997
- Bennett AL, Fagioli LR, Schur PH, et al.:** Immunoglobulin subclass levels in chronic fatigue syndrome. J Clin Immunol 16: 315-320, 1996
- Buchwald D, Wener MH, Pearlman T, Kith P:** Markers of inflammation and immune activation in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. J Rheumatol 24: 372-376, 1997
- Buchwald D, Ashley RL, Pearlman T, Kith P, Komaroff AL:** Viral serologies in patients with chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. J Med Virology 50: 25-30, 1996
- Buchwald D, Umali P, Umali J, et al.:** Chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. Ann Intern Med 123: 81-88, 1995
- Buchwald D, Cheney PR, Peterson DI, et al.:** A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active herpes virus type 6 infection. Ann Int Med 116: 103 – 113, 1992
- Buchwald D, Komaroff A:** Review of the laboratory findings for patients with chronic fatigue syndrome. Rev Infect Dis 13: 512-518, 1991
- Butler S, Chalder T, Ron M, Wessely S:** Cognitive behaviour therapy in the chronic fatigue syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54: 153-158, 1991
- Clague EJ, Edwards RHT, Jackson MJ:** Intravenous magnesium loading in chronic fatigue syndrome. Letter. Lancet 340: 124-125, 1992
- Clark M, Katon W, Russo J, et al.:** Chronic fatigue: Risk factors for symptom persistence in a 2.5-year follow up study. Am J Med 98: 187-195, 1995
- Cleare AJ, Heap E, Malhi G, et al:** Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised crossover trial. Lancet 353: 455-458, 1999
- Cox IM, Campbell MJ, Dowson D:** Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. Lancet 337: 757-760, 1991
- Deale A, Chalder T, Marks I, Wessely S:** Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry 154: 408-414, 1997
- Dettling M:** Verhaltenstherapeutische Strategien beim Chronic Fatigue Syndrom. Psycho 24: 486-491, 1998
- Deulofeu R, Gascon J, Gimenez N, Corachan M:** Magnesium and chronic fatigue syndrome. Correspondence. Lancet 338: 641, 1991
- Dismukes WE, Wade JS, Lee JY, et al.:** A randomized, double-blind trial of nystatin for the can-

didiasis hypersensitivity syndrome. *New Eng J Med* 323: 1717-1723, 1990

**Du Bois RE, Seeley JK, Brus I:** Chronic mononucleosis syndrome. *South Med J* 77: 1376-1382, 1984

**Dykman KD, Tone C, Ford C, Dykman RA:** The effects of nutritional supplements on the symptoms of fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Integrative Physiological and Behavioral Science* 33: 61-71, 1998

**EWIG S:** Das chronische Müdigkeitssyndrom. *Dtsch Med Wschr* 118: 1373-1380, 1993

**Fock RRE, Krueger GRF:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Eine Standortbestimmung. *Dtsch. Ärztebl.* 91: B-2172-B-2177, 1994

**Friedberg F, Krupp LB:** A comparison of cognitive behavioral treatment for chronic fatigue syndrome and primary depression. *Clin Infect Dis* 18 (suppl 1): S105-S110, 1994

**Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al.:** The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 121: 953-959, 1994

**Fulcher KY, White PD:** A randomised, controlled trial of graded exercise therapy in patients with the chronic fatigue syndrome. *BMJ* 314: 1647-1652, 1997

**Gantzy NM, Holmes GP:** Treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Drugs* 38: 855-862, 1989

**Gantz NM:** Magnesium and chronic fatigue. *Lancet* 338: 66, 1991

**Dunn WJ, Connell DB, Randall B:** Epidemiology of chronic fatigue syndrome; the Centers for Disease Control study. In: Bock BR, Whelan J, eds. *Chronic Fatigue Syndrome*. New York, NY: John Wiley & Sons Inc: 83-101, 1993

**Gupta S, Vayuvegula B:** A comprehensive immunological analysis in chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 33: 319-327, 1991

**Henker:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2399, 1995

**Heyll U, Wachauf P, Senger V, Diewitz M:** Definitionen des „Chronic Fatigue Syndrome“ (CFS). *Med Klinik* 92: 221-227, 1997

**Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL et al.:** Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108: 387-389, 1988

**Horwitz CA, Henle W, Henle G, et al.:** Clinical evaluation of patients with infectious mononucleosis and development of antibodies to the R component of the Epstein-Barr virus-induced early antigen complex. *Am J Med* 58: 330-338, 1975

**Ichise M, Salit IE, Abbey SE:** Assessment of regional cerebral perfusion by 99Tcm HMPAO SPECT in chronic fatigue syndrome. *Nucl Med Commun* 13: 767-772, 1992

**Jason LA, Richman JA, Rademaker AW, et al.:** A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 159: 2129-2137, 1999

**Kaslow JE, Rucker L, Onishi R:** Liver extract-folic acid-cyanocobalamin vs placebo for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 149: 2501-2503, 1989

**Katon W, Russo J:** Chronic fatigue syndrome criteria. A critique of the requirement for multiple physical complaints. *Arch Intern Med* 152: 1604 – 1609, 1992

**Kellner C, Blum H-C:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2399-B-2400, 1995

- Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, et al.:** Immunologic abnormalities in the chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 28: 1403-1410, 1990
- Köbberling J:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2400-B-2401, 1995 a
- Köbberling J:** Kommentar zu Fock RE, Krüger GRF: Chronisches Erschöpfungssyndrom - eine Standortbestimmung (Dtsch. Ärzteblatt. 91: A 2172-2177, 1994). *Med Klinik* 90: 495-500, 1995 b
- Komaroff AL:** A 56-year-old woman with chronic fatigue syndrome. *JAMA* 278: 1179-1185, 1997
- Krueger G:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2403-B-2404, 1995
- Kütemeyer M:** Das Chronic-fatigue-Syndrom: Eine Form der Angstneurose. *Akt Neurol* 18: 188-191, 1991
- Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA:** Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 338: 707-712, 1991
- Lane TJ, Matthews DA, Manu P:** The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci* 299(5): 313-318, 1990
- Lawrie SM, Anders N, Geddes JR, Pelosi AJ:** A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychol Med* 27: 343-353, 1997
- Lemke MR:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2402-B-2403, 1995
- Lloyd AR, Hickie I, Brockmann A, et al.:** Immunologic and psychologic therapy for patients with the chronic fatigue syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Med* 94: 197-203, 1993
- Lloyd AR, Hickie I, Hickie C, et al.:** Cell-mediated immunity in patients with chronic fatigue syndrome, healthy control subjects and patients with major depression. *Clin Exp Immunol* 87: 76-79, 1992
- Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D:** Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 153: 522-528, 1990
- Lloyd AR, Hickie I, Wakefield C, et al.:** A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 89: 561-568, 1990
- Lloyd AR, Hales J, Gandevia S:** Muscle strength, endurance and recovery in the post infection fatigue syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51: 1316-1322, 1988
- Manu P, Matthews DA, Lane TJ, et al.:** Depression among patients with a primary complaint of chronic fatigue syndrome. *J Affective Disorders* 17: 165-172, 1989
- Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG, et al.:** Immune responses associated with chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Infect Dis* 175: 136-141, 1997
- McBride SJ, McCluskey DR:** Treatment of chronic fatigue syndrome. *BMJ* 47: 895-907, 1991
- McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al.:** Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome. *JAM* 280: 1061-1066, 1998
- Natelson BH, Cheu J, Hill N, et al.:** Single-blind, placebo phase-in trial of two escalating doses of selegiline in the chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 37: 150-154, 1998
- Nix WA:** Das Chronic Fatigue Syndrome (CFS). Ein Leitfaden für Betroffene. Die Ersatzkasse, Heft 12/1995

- Nix WA, Egle UT:** Das chronische Erschöpfbarkeitssyndrom (Chronic-Fatigue-Syndrom). *Akt. Neurologie* 25: 6-12, 1998
- Pankow W, Feddersen CO, von Wichert P:** Differentialtherapie des chronischen Müdigkeitssyndroms. *Internist* 36: 1156-1161, 1995
- Peakman M, Deale A, Mahalingham M, Wesley S:** Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is not associated with lymphocyte subsets of function or activation. *Clin Immunol Immunopathol* 82: 83-91, 1997
- Peterson PK, Shepard J, Macres M, et al.:** A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 89: 554-560, 1990
- Peterson PK, Pheley A, Schroepfel J, et al.:** A preliminary placebo-controlled crossover trial of fludrocortisone for chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 158: 908-914, 1998
- Plioplys AV, Plioplys S, Davis JS:** Meeting the frustrations of chronic fatigue syndrome. *Hospital Practice* 32: 147-150, 1997
- Plioplys AV, Plioplys S:** Amantadine and L-Carnitine treatment of chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiol* 35: 16-23, 1997
- Plioplys AV, Plioplys S:** Serum levels of carnitine in chronic fatigue syndrome: clinical correlates. *Neuropsychobiol* 32: 132-138, 1995
- Price JR, Couper J:** Cognitive behaviour therapy for CFS. In: *Cochrane Collaboration*, ed. *Cochrane Library*. Issue 4. Oxford. Update Software, 1998
- Prieto J, Subira ML, Castill A, Serrano M:** Naloxone-reversible monocyte dysfunction in patients with chronic fatigue syndrome. *Scand J Immunol* 30: 13-20, 1989
- Read R, Spickett G, Harvey J, et al.:** IgG 1 subclass deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1: 241-242, 1988
- Reid S, Chalder T, Cleare A, et al.:** Clinical review. Extracts from „Clinical Evidence“ of Chronic Fatigue Syndrome. *BMJ* 320: 292-296, 2000
- Sack M:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2399, 1995
- Scheurlen M:** Pathogenität von Pilzen im Darm - Stand der Diskussion. *Fortschr Med* 114: 319/33-321/37, 1996
- Schmitz S, Tesch H, Bohlen H, Diehl V:** Das chronische Müdigkeitssyndrom („Chronic Fatigue Syndrome“, CFS). *Med Klinik* 89: 154-159, 1994
- Schönfeld U:** Das chronische Müdigkeitssyndrom (chronic fatigue syndrome). Analyse des Forschungsstandes: Diagnostik, Klinik, Ätiopathogenese und Therapie. *Bundesgesundhbl.* 12: 499-505, 1993 a
- Schönfeld U:** Das chronische Müdigkeitssyndrom (chronic fatigue syndrome). Historische und epidemiologische Aspekte. *Bundesgesundhbl.* 12: 505-510, 1993 b
- Schwartz R, Komaroff A, Garada B, et al.:** SPECT imaging of the brain: comparison of findings in patients with chronic fatigue syndrome, AIDS dementia complex, and major unipolar depression. *Am J Roentgenol* 162: 943-951, 1994
- Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al.:** A report - chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J Roy Soc Med* 84: 118-121, 1991
- Sharpe M, Hawton K, Simkin S, et al.:** Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial. *BMJ* 312: 22-26, 1996
- Shepherd C:** Myalgic encephalomyelitis - is it a real disease? *Practitioner* 233: 41-46, 1988

**Shorter E:** Somatization and chronic pain in historic perspective. *Clinical orthopaedics and related research* 336: 52-60, 1997

**Stewart DE:** The changing faces of somatization. *Psychosomatics* 31: 153-158, 1997

**Sobetzko H-M, Metzen GM:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2401-B-2402, 1995

**Soetekouw P.M., Wevers R.A., Vreken P., et al.:** Normal carnitine levels in patients with chronic fatigue syndrome. *Neth. J. Med.* 57: 20-27, 2000

**Straus SE, Fritz S, Dale JK, et al.:** Lymphocyte phenotype and function in the chronic fatigue syndrome. *J Clin Immunol* 13: 30-40, 1993

**Straus SE, Dale JK, Peter JB, Dinarello CA:** Circulating lymphokine levels in the chronic fatigue syndrome. *J Infect Dis* 160: 1085-1086, 1989

**Straus SE, Dale JK, Tobi T, et al.:** Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *New Engl J Med* 26: 1692-1698, 1988

**Strayer D, Gillespie D, Peterson D, et al.:** Treatment of chronic fatigue syndrome (CFS) with amplitgen. Abstract 219. 5th International Conference on Antiviral Research, Vancouver, BC, March 1992

**Tobi M, Morag A, Ravid Z, et al.:** Prolonged atypical illness associated with serological evidence of persistent Epstein-Barr virus infection. *Lancet* 1: 61-64, 1982

**Valdini A, Steinhardt S, Feldman E:** Usefulness of a standard battery of laboratory tests in investigating chronic fatigue in adults. *Fam Pract* 6: 286-291, 1989

**Vercoulen JHMM, Swanink CMA, Zitman FG, et al.:** Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet* 347: 858-861, 1996

**Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D, et al.:** Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 103: 38-43, 1997

**Wearden AJ, Morriss RK, Mullis R, et al.:** Randomised, double-blind, placebo controlled trial of fluoxetine and a graded exercise programme for chronic fatigue syndrome. *Br J Psychiatry* 172: 485-490, 1998

**Wernze:** Chronisches Erschöpfungssyndrom. Diskussion. *Dt. Ärztebl.* 92: B-2403, 1995

**Wessely S.:** The history of chronic fatigue syndrome. In: Strauss S. ed., *The chronic fatigue syndrome*, New York, Mark Dekker, 1994

**Wessely S, Chalder T, Hirsch S, et al.:** The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 87: 1449-1455, 1997

**Wilson A, Hickie I, Lloyd A, et al.:** Longitudinal study of the outcome of chronic fatigue syndrome. *BMJ* 308: 756-760, 1994