

Das chronische Müdigkeitssyndrom – ein kritischer Diskurs

Chronic Fatigue Syndrome: A Critical Review

Autor

Jens D. Rollnik

Institut

Institut für neurorehabilitative Forschung (InFo) der BDH-Klinik Hess. Oldendorf gGmbH, Assoziiertes Institut der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Schlüsselwörter

Chronic Fatigue Syndrome, CFS, Myalgische Enzephalomyelitis, ME, Ätiologie, Differenzialdiagnostik, Therapie

Key words

chronic fatigue syndrome, CFS, myalgic encephalomyelitis, ME, etiology, differential diagnosis, therapy

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-121259>

Fortschr Neurol Psychiatr 2017; 85: 79–85

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0720-4299

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Jens D. Rollnik

Institut für neurorehabilitative Forschung (InFo) der BDH-Klinik Hessisch Oldendorf gGmbH, Assoziiertes Institut der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH)

Greitstr. 18–28

D-31840 Hess. Oldendorf

prof.rollnik@bdh-klinik-hessisch-oldendorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Das Chronic Fatigue Syndrome (CFS), auch als Myalgische Enzephalomyelitis (ME) bezeichnet, stellt Ärzte vor erhebliche Herausforderungen. Die Prävalenz des CFS kann mit unter 1 % angegeben werden. Überzeugende Modelle zur Ätiologie und Pathogenese einer eigenständigen CFS-Erkrankung liegen nicht vor. Zur Diagnose stehen keine einheitlichen diagnostischen Kriterien zur Verfügung. Differenzialdiagnostisch kann eine Chronische-Fatigue-Symptomatik durch eine Vielzahl somatischer (z. B. schwere, chronische Infektionskrankheiten, Enzephalomyelitis disseminata, endokrinologische Störungen) und psychiatrischer bzw. psychosomatischer Erkrankungen ausgelöst werden. Sind somatische Ursachen ausgeschlossen, gibt es große Überlappungen mit der Major Depression und somatoformen Störungen. In der Behandlung haben Bewegungstherapie, Antidepressiva und Psychotherapie ihren Stellenwert. Bis zu einem überzeugenden Beleg für eine neuroinflammatorische Genese sollte auf aggressive Immuntherapien, z. B. mit Rituximab, verzichtet werden. In der Summe gibt es bisher keine belastbare Evidenz für die Existenz des CFS als eigenständiges Krankheitsbild.

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS), also called myalgic encephalomyelitis (ME), is a challenge to physicians. CFS prevalence is below 1 % in a general population. There are no convincing models that might explain etiology and pathogenesis of CFS as an independent, unique disease. No consistent diagnostic criteria are available. In the differential diagnosis of chronic fatigue, a variety of somatic (e. g. chronic infectious diseases, multiple sclerosis, endocrinological disorders) and psychiatric/psychosomatic diseases should be considered. After exclusion of somatic causes, there is a significant overlap with major depression and somatoform disorders. Exercise therapy, antidepressants and psychotherapy are useful treatment options. Unless there is enough evidence for neuroinflammation, aggressive immunotherapies like rituximab should not be considered. In sum, there is not enough evidence to assume that CFS is an independent, unique disease.

Einleitung

Das chronische Müdigkeits- oder Erschöpfungssyndrom, englisch Chronic Fatigue Syndrome (CFS), auch als „Myalgische Enzephalomyelitis“ (ME) bezeichnet, stellt – ähnlich wie die „Multiple Chemical Sensitivity“ (MCS) oder das Fibromyalgie-Syndrom – nicht nur Praktiker, sondern auch Gutachter vor erhebliche Herausforderungen. Im Standardwerk zur Begutachtung in der Neurologie bezeichnet Widder das CFS als Befindlichkeitsstörung und führt dazu aus: „Betroffene (...) zeigen regelmäßig über Organgrenzen hinausgehende, multiple, wechselnde Beschwerden und sind gleichermaßen von einer körperlichen Ursache trotz zahlreicher unauffälliger Untersuchungsbefunde überzeugt (...). Nachdem

sich zusätzlich bei der Mehrzahl der Betroffenen typische belastende Lebenssituationen und Konflikte eruieren lassen, vermag der psychiatrisch geschulte Neurologe daher meist nur schwer zu erkennen, warum es sich hierbei um eigenständige Krankheitsbilder und nicht um somatoforme Störungen (...) handeln soll.“ [1].

Die vorliegende Arbeit will die vorliegende Evidenz zum CFS beleuchten und eine Handreichung für Neurologen und Psychiater sein, die mit ihm konfrontiert sind. Dabei geht es weniger um eine vollständige, systematische Analyse der vorhandenen Literatur, wie man es z. B. bei einem Cochrane Review erwarten würde, sondern um eine pragmatische Sichtung von Studien zu Epide-

miologie, Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie.

Um in die Thematik einzuführen, soll zunächst ein Fallbeispiel aus der gutachterlichen Praxis des Autors dargestellt werden.

Fallbeispiel

Eine etwa 40-jährige Kauffrau klagt gegen ihre Versicherung auf Berufsunfähigkeit, nachdem etwa sieben Jahre zuvor wechselnde Gelenk- und Muskelbeschwerden aufgetreten waren, die zunächst den Verdacht auf eine Borreliose gelenkt hatten. Dieser Verdacht bestätigt sich nicht, vielmehr wird der Klägerin bereits nach kurzem Krankheitsverlauf mit depressiver Symptomatik, zu der auch eine erhöhte Ermüdbarkeit zählt, sowie vielgestaltigen, wechselnden körperlichen Beschwerden die Diagnose eines CFS eröffnet. Von dieser Interpretation der Beschwerden rücken in der Folge weder die Patientin (iatrogene Fixierung) noch nachbehandelnde Kollegen mehr ab. Im Laufe mehrerer, auch stationärer psychiatrischer bzw. psychosomatischer Behandlungen wird der Klägerin wiederholt eine Depression und Somatisierungsstörung attestiert. Sie bricht aber stets eine medikamentöse antidepressive Behandlung schon nach wenigen Tagen wegen „unerträglicher“ Nebenwirkungen und der Überzeugung ab, dass sie an einem CFS und keiner psychiatrischen Erkrankung leide. Mit der gleichen Begründung wird eine Psychotherapie von ihr abgelehnt.

In der neurologischen Begutachtung zeigen sich ein unauffälliger körperlicher Untersuchungsbefund, eine normale kraniale Magnetresonanztomografie (mit Kontrastmittel) sowie regelrechte neurophysiologische Befunde (Elektroenzephalografie, multimodal evozierte Potenziale, Elektromyografie, Elektroneurografie). Auch eine umfassende immunologische Diagnostik inkl. Acetylcholinrezeptor-Antikörper erbringt keinen wegweisenden pathologischen Befund. Auf eine erneute Lumbalpunktion wird bei unauffälligen Vorbefunden ohne Hinweis auf eine chronisch-entzündliche ZNS-Erkrankung verzichtet. In der psychopathologischen Exploration zeigt sich eine allenfalls leichte depressive Symptomatik, wenngleich die Patientin im Beck-Depressions-Inventar (BDI II, revidierte Fassung) 28 Punkte erreicht. Neuropsychologische Tests zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis sind unauffällig, Hinweise für eine erhöhte Ermüdbarkeit zeigen sich bei der Durchführung der genannten Untersuchungen nicht.

Gutachterlich werden der Patientin eine Depression und eine Somatisierungsstörung bescheinigt, die Voraussetzungen für eine Berufsunfähigkeit sind jedoch nicht erfüllt. Dafür spricht auch die in weiten Teilen objektiv unbeeinträchtigte Alltagskompetenz der Klägerin.

Zum Gerichtstermin wird die Klägerin nicht nur von ihrem Rechtsbeistand, sondern auch von einem ärztlichen Kollegen begleitet, der als CFS-Experte vorgestellt wird. Im Verlauf einer mehrstündigen Befragung des Gutachters werden von dem Kollegen zahlreiche Publikationen zitiert, die für das Vorliegen eines CFS sprechen. Gegen den Gutachter wird ein Befangenheitsantrag gestellt, außerdem ein Obergutachten eingefordert.

Epidemiologie

Die Prävalenz des CFS wird in einer frühen Untersuchung aus den USA, bei der eine repräsentative Stichprobe der Allgemeinbevölkerung mittels Telefoninterview befragt wurde, mit 0,42 % angegeben [2]. In der Literatur zeigt sich jedoch eine erhebliche Streuung der Angaben, mit Prävalenzen von bis zu 2,8 % in Nordamerika [3]. Aktuellere Studien hingegen gehen von einer deutlich geringeren Krankheitshäufigkeit aus, mit nur 71,34/100 000 Einwohner (0,07 %) [4]. Selbst von Protagonisten des CFS wird diese erhebliche Streuung auf uneinheitliche diagnostische Kriterien zurückgeführt [4]. In der zitierten Studie litten überraschenderweise 70 % der CFS-Patienten unter einer Depression [4], was in den meisten diagnostischen Klassifikationen (s. u.) als Ausschlusskriterium für die Diagnose eines CFS angesehen wird. Es waren deutlich mehr Frauen (83 %) als Männer betroffen, außerdem gehörten nahezu alle Betroffenen der weißen Bevölkerung an (90 %) und hatten einen hohen Bildungsstatus [4]. Das mittlere Alter bei Krankheitsbeginn lag bei 38,2 ($\pm 10,4$) Jahren [4].

Was die Prävalenz des CFS in Deutschland anbelangt, lassen sich keine zuverlässigen Angaben machen. In der Untersuchung einer repräsentativen Stichprobe von immerhin 2412 Probanden mittels eines Fatigue-Fragebogens wird eine sehr hohe Prävalenz von 6,1 % errechnet, wobei Betroffene auch signifikant höhere Werte in einem Fragebogen erreichten, der zur Identifizierung einer Somatisierungsstörung herangezogen wird [5]. An diesem Beispiel zeigt sich, dass generell höhere Krankheitshäufigkeiten festgestellt werden, wenn Symptome mittels Fragebögen [5] erfasst werden, als wenn die Diagnose ärztlich geprüft [4] wird.

Ätiologie und Pathogenese

Zur Erklärung des CFS wird immer wieder eine infektiologische oder autoimmune Hypothese in den Raum gestellt. Als mögliche Kandidaten wurden in den letzten Dekaden Viren, Bakterien und sogar Pilze als krankheitsverursachend angeschuldigt, im einzelnen Epstein-Barr-Virus, Humanes Herpesvirus 6, Bornavirus, Enteroviren, Borrelia burgdorferi, Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae und Candida albicans [6]. Große Beachtung fand auch ein weiteres Pathogen, nämlich die Gruppe der Murinen Leukämieviren (MLV), bei denen es sich um Retroviren handelt [6]. Dass es eine Assoziation zwischen einer Infektion mit MLV und CFS geben könnte, wurde in einer multizentrischen Untersuchung inzwischen jedoch klar widerlegt [6].

Auf alle möglichen Krankheitserreger einzugehen, würde den Rahmen dieser Übersicht sprengen, haltbare Hinweise auf eine virale Beteiligung liegen allenfalls für das Epstein-Barr-Virus (EBV), den Erreger der infektiösen Mononukleose, vor [7]. Zum Pfeifferschen Drüsenfieber gehört allerdings neben grippeähnlichen Symptomen auch Müdigkeit [8]. Daher erscheint zumindest vorstellbar, dass durch die Reaktivierung einer EBV-Infektion oder durch sie induzierte immunologische Prozesse auch Erschöpfungssymptome hervorgerufen werden können. Es bleibt aber völlig offen, ob dies die Annahme einer eigenständigen Krankheitsentität rechtfertigt, zumal eine erhebliche Diskrepanz zwischen Durchseuchung mit EBV (mehr als 95 % der Bevölkerung

[8]) und berichteter CFS-Prävalenz (von zumeist deutlich weniger als 1 % [4]) besteht.

Ungeklärt ist auch, ob oxidativer Stress oder autoimmune Prozesse infrage kommen, um ein Modell zur Krankheitsentstehung zu stützen. Oxidativer Stress wird angeführt, um eine „mitochondriale Dysfunktion“ beim CFS zu begründen [9]. Die Bedeutung des oxidativen Stresses und einer dadurch u. a. bedingten mitochondrialen Störung spielt in der Pathophysiologie zahlreicher, v. a. neurodegenerativer Erkrankungen wie M. Huntington [10] eine wichtige Rolle. Stoffwechselradikale können ohne Zweifel Nerven- und auch Muskelzellen chronisch schädigen, bis hin zum Zelltod. Warum es bei CFS-Patienten dann aber „nur“ zu einer abnormen Ermüdbarkeit und nicht zu Symptomen einer Demenz, Motoneuronenerkrankung oder muskulären Degeneration kommt, ist dadurch nicht erklärt.

Auch Autoimmunprozesse werden immer wieder zur Erklärung des CFS herangezogen. In der Tat können bei verschiedenen entzündlichen Erkrankungen auch Müdigkeitssymptome beobachtet werden, die vermutlich durch Zytokine und andere Entzündungsmediatoren vermittelt werden [11]. Ob dies aber auch zur Entstehung eines eigenständigen CFS führt, dafür ist die vorhandene Evidenz äußerst schwach.

Auch aktuelle Studien, z. B. einer norwegischen Arbeitsgruppe, die eine B-Zell-Dysfunktion ansuldigen und sogar eine B-Zell-Depletion mittels Rituximab durchgeführt haben, können schon allein aufgrund der niedrigen Fallzahl und der bisher ausstehenden Reproduktion der Ergebnisse nicht überzeugen [12].

Nicht selten werden auch genetische Ursachen ins Feld geführt, um ein CFS-Krankheitsentstehungsmodell zu begründen. In einem Review aus dem Jahr 2010 werden klare genetische oder epigenetische Marker beim CFS, schon aufgrund unklarer phänotypischer Definitionen, verneint [13].

Breiten Raum bei CFS-Befürwortern nehmen auch funktionellbildgebende Befunde ein, die vermeintlich spezifische Hirnfunktionsstörungen belegen. Viel zitiert wird in diesem Zusammenhang eine Radiology-Arbeit aus 2015 [14]. Ein wesentliches Ergebnis

dieser Studie mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) ist eine erhöhte fraktionale Anisotropie im rechten Fasciculus arcuatus von CFS-Patienten [14]. Die fraktionale Anisotropie gibt an, wie richtungsabhängig die Diffusion ist, und gilt als Indikator für die Unversehrtheit eines Faserbündels. Als Kritikpunkt an dieser Studie ist zunächst die niedrige Fallzahl (n = 15) zu nennen. Auch zur Händigkeit der Patienten bzw. Ermittlung derselben werden unklare Angaben gemacht. Es steht außer Frage, dass die Hemisphärendominanz einen erheblichen Einfluss auf den Fasciculus arcuatus hat, der ja motorische (Broca-Areal) und sensorische Sprachregion (Wernicke-Areal) miteinander verbindet. Zudem ist belegt, dass auch bei Depressiven Veränderungen im linken Fasciculus arcuatus vorliegen können [15], so dass eine erhöhte Anisotropie im Seitvergleich rechts nicht als spezifisches, exklusives Merkmal eines CFS gelten kann.

Diagnostik und Differenzialdiagnostik

Im Kapitel Epidemiologie wurde bereits darauf hingewiesen, dass es unterschiedliche Definitionen bzw. Klassifikationssysteme zum CFS gibt. Obwohl das CFS Eingang in die ICD-10 gefunden hat („G93.3 – Chronisches Müdigkeitssyndrom, inkl.: Benigne myalgische Enzephalomyelitis, Chronisches Müdigkeitssyndrom bei Immundysfunktion, Postvirales Müdigkeitssyndrom“) [16], fehlt eine einheitliche, verbindliche Festlegung von diagnostischen Kriterien.

Im Jahr 1994 wurde eine Definition der amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) publiziert, die in ► **Tab. 1** wiedergegeben ist [17]. Ursprünglich als „Kanada-Kriterien“ veröffentlichte CFS-Kriterien wurden im Jahr 2011 aktualisiert, als sog. „International Consensus Criteria“, ► **Tab. 2** [18]. Ebenfalls verwendet werden die diagnostischen Kriterien des Institute of Medicine (IOM), ► **Tab. 3** [19]. Des Weiteren existieren noch Leitlinien des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die die Diagnose eines CFS empfehlen, wenn „andere mögliche Diagnosen ausgeschlossen worden

► **Tab. 1** CFS-Falldefinition nach CDC-Kriterien, frei übersetzt nach: [17].

Hauptkriterien	Erstmals auftretende nicht anderweitig erklärbare, persistierende oder rezidivierende chronische Erschöpfung, die sich durch Ausruhen nicht bessert, die Lebensführung erheblich beeinträchtigt und seit mindestens 6 Monaten andauert
Nebenkriterien	Mindestens 4 der folgenden Begleitsymptome (ebenfalls von mindestens 6-monatiger Dauer) müssen vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses bzw. der Konzentration ▪ Halsschmerzen ▪ druckschmerzhaftes Lymphknoten ▪ Muskelschmerzen ▪ multiple Gelenkschmerzen (ohne Schwellung oder Rötung) ▪ neuartige Kopfschmerzen (im Hinblick auf Art oder Schwere) ▪ nicht erholsamer Schlaf ▪ Unwohlsein nach körperlicher (oder geistiger) Belastung, das mehr als 24 Stunden anhält
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Medizinisch anders zu begründende Fatigue-Symptomatik, z. B. Hypothyreose, Schlafapnoe, Narkolepsie und medikamentöse Nebenwirkungen ▪ Maligne Erkrankungen, Hepatitis B oder C ▪ Psychiatrische Erkrankungen: Insbesondere jede Diagnose einer früheren oder begleitenden Major Depression; genannt werden auch bipolare Störungen, Schizophrenien, Wahnerkrankungen, Demenzen, Anorexia nervosa oder Bulimie ▪ Alkohol oder ein anderer Substanzmissbrauch zum Zeitpunkt des Symptombeginns oder jederzeit danach ▪ Schwere Fettleibigkeit (BMI $\geq 45 \text{ kg/m}^2$)

► **Tab. 2** „Internationale Konsenskriterien“, frei übersetzt nach: [18].

Hauptkriterien	Entkräftung nach Belastung („Post-Exertional Neuroimmune Exhaustion“): schnelle körperliche und/oder geistige Erschöpfbarkeit als Reaktion auf Belastung, Symptomverstärkung nach Belastung (z. B. grippeähnliche Symptome), sofortige oder verzögert auftretende Entkräftung nach Belastung, verlängerte Erholungszeit (≥ 24 h), vermindertes Aktivitätsniveau (verglichen mit prämorbidem Zustand)
Nebenkriterien	Jeweils mindestens ein Symptom aus jeder der folgenden Kategorien muss vorliegen: <ul style="list-style-type: none"> neurologische Störungen: neurokognitiv (Schwierigkeiten in der Informationsverarbeitung oder mit dem Kurzzeitgedächtnis), Schmerz (Kopfschmerz oder andere Lokalisation), Schlafstörungen, andere Beschwerden (z. B. Phono- oder Photophobie, Muskelschwäche, Ataxie) immunologische, gastrointestinale oder urologische Störungen: grippeähnliche Beschwerden, Infektanfälligkeit, Nausea, Reizdarmsyndrom, Dranginkontinenz, Lebensmittelunverträglichkeiten „Beeinträchtigungen der Energieproduktion/des Ionenkanaltransports“: Orthostaseprobleme, Hypotonie, Luftnot, Temperaturregulationsstörungen und „Intoleranz gegenüber extremen Temperaturen“
Ausschlusskriterien	Primäre psychiatrische Erkrankungen, somatoforme Störungen und Drogenmissbrauch sowie alle anderen Erkrankungen, die nach gründlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung oder Laborbefunden die Beschwerden erklären können

► **Tab. 3** IOM-Kriterien, frei übersetzt nach: [19].

Hauptkriterien	Alle drei Kriterien müssen erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> Unfähigkeit, das prämorbid Aktivitätsniveau (berufliche, soziale, schulische oder persönliche Aktivitäten) aufrechtzuerhalten, seit mindestens 6 Monaten, von Fatigue begleitet, keine wesentliche Besserung durch Ausruhen Unwohlsein nach körperlicher oder geistiger Belastung Nicht erholsamer Schlaf
Nebenkriterien	Mindestens eins der folgenden Kriterien muss erfüllt sein: <ul style="list-style-type: none"> Kognitive Störungen Orthostaseprobleme
Ausschlusskriterien	Differenzialdiagnosen nach gründlicher Anamnese und körperlicher Untersuchung

sind“ und die Beschwerden bei Erwachsenen mindestens vier Monate, bei Kindern oder Jugendlichen mindestens drei Monate bestehen [20].

Die Differenzialdiagnostik ist umfangreich und sollte neben somatischen (z. B. maligne oder hepatische Erkrankungen, Hypothyreose) v. a. psychiatrische Erkrankungen umfassen, von denen an erster Stelle die Depression und die somatoformen Störungen genannt werden müssen, die im Übrigen oft koexistent sind, s. ► **Tab. 1–3**. Eine Gegenüberstellung bzw. Differenzierung depressiver und CFS-Symptome wird in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2008 versucht [21]. Demnach zeigen CFS-Patienten eine Kausalattribution, die auf externale oder körperliche Ursachen fokussiert, während Depressive einer Psychogenese ihrer Erkrankung gegenüber eher aufgeschlossen seien [21]. Aus Sicht des Autors sind die weiteren Unterscheidungskriterien wenig hilfreich.

Als wichtige Differenzialdiagnose im Hinblick auf die oft vielgestaltigen körperlichen Symptome von CFS-Patienten sei unter den somatoformen Störungen exemplarisch die Somatisierungsstörung (F45.0) genannt, bei der die ICD-10 folgende Definition auführt: „Charakteristisch sind multiple, wiederholt auftretende und häufig wechselnde körperliche Symptome, die wenigstens zwei Jahre bestehen. Die meisten Patienten haben eine lange und komplizierte Patienten-Karriere hinter sich, sowohl in der Primärversorgung als auch in spezialisierten medizinischen Einrichtungen, wo viele negative Untersuchungen und ergebnislose explorative

Operationen durchgeführt sein können. Die Symptome können sich auf jeden Körperteil oder jedes System des Körpers beziehen. Der Verlauf der Störung ist chronisch und fluktuierend und häufig mit einer langdauernden Störung des sozialen, interpersonellen und familiären Verhaltens verbunden. Eine kurzdauernde (weniger als zwei Jahre) und weniger auffallende Symptomatik wird besser unter F45.1 klassifiziert (undifferenzierte Somatisierungsstörung).“ [16]. Eine solch hilfreiche Präzisierung vermisst man beim Code G93.3. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf verwiesen, dass es erhebliche Überlappungen zwischen CFS und somatoformen Erkrankungen gibt [5].

Therapie

In Anbetracht der unklaren Pathophysiologie bzw. Ätiologie muss es verwundern, dass potenziell lebensbedrohliche Immuntherapien bei CFS-Patienten eingesetzt werden. Hier wäre die aus der bereits zitierten norwegischen Arbeitsgruppe stammende Publikation zur Therapie mit dem aus der Behandlung von malignen Lymphomen bekannten monoklonalen Antikörper Rituximab zu nennen [22]. Abgesehen davon, dass in die genannte Studie nur 30 Patienten (pari aufgeteilt in Placebo- und Rituximab-Arm) eingeschlossen wurden und der primäre Endpunkt (selbstberichtete Fatigue-Symptomatik nach drei Monaten) negativ war, stellt sich die Frage, ob eine deutsche Ethikkommission dieser Studie ihre Zustimmung erteilt hätte.

Aus Sicht des Autors sollten deutlich weniger aggressive Therapien bei chronischer Fatigue-Symptomatik Anwendung finden. Dazu zählt beispielsweise Bewegungstherapie. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2016 fasst dazu Daten aus acht randomisierten, kontrollierten Studien zusammen [23]. Im Ergebnis kommen die Autoren zu dem Schluss, dass CFS-Patienten von einer Bewegungstherapie (12 – 26 Wochen Dauer) profitieren und sich danach weniger erschöpft und gesünder fühlen sowie besser schlafen [23]. Dieses Ergebnis widerspricht der verbreiteten Auffassung, nach der sich die Patienten nach körperlicher Belastung – bisweilen lang anhaltend – unwohl fühlen sollen. Nicht selten raten Ärzte CFS-Patienten sogar zu körperlicher Schonung. Der Autor erlaubt sich den Hinweis darauf, dass Bewegungstherapie bzw. körperliches Training auch in der Behandlung der Depression einen wichtigen Stellenwert hat. In der nationalen Versorgungsleitlinie heißt es dazu: „Patienten mit einer depressiven Störung und ohne Kontraindikation für körperliche Belastungen sollte die Durchführung eines strukturierten und supervidierten körperlichen Trainings empfohlen werden.“ [24].

In Anbetracht der bereits mehrfach angesprochenen Überschneidung mit der Depression kann es nicht überraschen, dass Antidepressiva auch bei CFS-Patienten hilfreich sind. In einer umfangreichen Metaanalyse, die 94 Studien einschloss, zeigte sich, dass Antidepressiva etwa um den Faktor 3,5 effektiver zur Behandlung von Schmerzen bei CFS-Patienten waren als Placebo [25].

Die kognitive Verhaltenstherapie als psychotherapeutische Intervention scheint v. a. bei Kindern und Jugendlichen wirksam zu sein [26].

Was – von CFS-Patienten oft in Anspruch genommene – komplementäre Therapien anbelangt, ist festzustellen, dass nur geringe Evidenz für einen Benefit vorliegt [27, 28].

Diskussion

Betrachtet man die vorhandenen Publikationen zu Ätiologie und Pathophysiologie, so lässt sich konstatieren, dass es keine schlüssigen Belege für eine einheitliche infektiologische, immunologische, genetische oder eine anders geartete, spezifische Ursache für die Entstehung eines CFS gibt [29, 30]. Auch funktionell-bildgebende Befunde sind nicht geeignet, pathognostische zentralnervöse Funktionsstörungen, z. B. des Fasciculus arcuatus [14], zu belegen. Aus Sicht des Autors scheint es daher auch nicht gerechtfertigt, von dem Begriff einer „Myalgischen Enzephalomyelitis“ auszugehen, denn weder für eine Neuroinflammation noch für durch sie hervorgerufene neurologische Ausfälle gibt es eine ausreichende, belastbare Evidenz, geschweige denn objektivierbare Befunde (Bildgebung, Liquor).

Der Autor dieser Übersicht stellt nicht infrage, dass es Patienten gibt, die von einer chronischen Fatigue-Symptomatik mit einem erheblichen Leidensdruck betroffen sind. Beispiele für eine organisch bedingte Fatigue im neurologischen Fachgebiet sind zahlreich, z. B. bei der Enzephalomyelitis disseminata [31]. Auch im psychiatrischen Fach kommen zahlreiche Erkrankungen in Betracht, die zu einer chronischen Erschöpfung führen, allen voran die Depression. Nicht von ungefähr wird in den verwendeten diagnostischen Systemen zum CFS insbesondere die Major Depression als Ausschlussdiagnose angesehen [17 – 20]. In den genann-

ten Systemen selbst, v. a. den CDC-Kriterien [17], wird darüber hinaus eine große Zahl somatischer und psychiatrischer bzw. psychosomatischer Differenzialdiagnosen angeboten, die dafür bekannt sind, dass sie mit einer chronischen Erschöpfungssymptomatik einhergehen können.

Als besonders problematisch ist es aus wissenschaftlicher Sicht zu betrachten, dass es zwar eine Vielzahl von Publikationen zum CFS gibt, diese aber auf erheblich divergierenden Definitionen beruhen. Es finden mindestens vier verschiedene Systeme Anwendung [17 – 20], so dass die Studien z. T. kaum vergleichbar sind. Wenn es aber schon nicht möglich ist, eine einheitliche Definition zu finden, stellt sich die Frage, ob es das CFS tatsächlich als eigenständige Krankheitsentität gibt oder ob – der Name selbst bietet es an – nicht vielmehr von einem Syndrom ausgegangen werden muss, das bei zahlreichen somatischen, psychiatrischen bzw. psychosomatischen Erkrankungen begleitend auftreten kann [17]. Die Annahme einer syndromalen Diagnose lässt auch das Fehlen einer überzeugenden, einheitlichen Ätiologie bzw. Pathogenese plausibel erscheinen, denn es gibt schlichtweg viele verschiedene mögliche Ursachen bzw. Erkrankungen, die zu einer chronischen Fatigue-Symptomatik führen können.

Sind somatische Ursachen ausgeschlossen, so bietet sich aus Sicht des Autors in erster Linie an, das Vorliegen einer Depression, oft verbunden mit einer somatoformen Störung, zu prüfen. Es gibt eine klare Evidenz dafür, dass beide erhebliche Überlappungen mit dem CFS aufweisen [4, 5]. Auch das Ansprechen auf Antidepressiva [25] und Psychotherapie [26] legt eine oft depressive Genese der Erschöpfungssymptomatik nahe.

Aus ärztlich-therapeutischer Sicht ist es kontraproduktiv, Patienten, die an einer somatisch nicht erklärbaren Fatigue-Symptomatik leiden, ein pseudowissenschaftliches, externes oder körperliches Erklärungsmodell ihrer Beschwerden anzubieten [21]. Auch aus der klinischen Erfahrung des Autors heraus führt diese iatrogene Fixierung nicht selten dazu, dass sich depressive Patienten gegenüber wirkungsvollen medikamentösen Therapien [25] und einer Psychotherapie [26] verschließen. Problematisch ist, dass diese Patienten auch oft von fachfremden Kollegen behandelt werden, die die Deutungshoheit des CFS für sich beanspruchen und eine Psychogenese der Beschwerden – auch aus mangelnder Kompetenz – von vornherein ablehnen [1].

Auch erscheint es nicht tragbar, CFS-Patienten mit lebensbedrohlichen Immuntherapien, z. B. Rituximab, zu behandeln [22]. Bevor derart aggressive Therapien wie eine B-Zell-Depletion eingesetzt werden, müsste zunächst eine wesentlich bessere Evidenzlage für eine neuroinflammatorische Genese geschaffen werden.

Gutachter werden vor Gericht nicht selten in einen „Glaubensstreit“ hineingezogen, bei dem es der Klägerseite um den angeblichen Beweis der Existenz eines CFS bzw. einer ME geht. Dann ist es hilfreich, darauf zu verweisen, dass es nicht darum geht, einen wissenschaftlichen Disput auszutragen, sondern z. B. die Erwerbsfähigkeit im ganz konkreten Fall zu beurteilen. Die Frage, wie stark die berufliche oder gesellschaftliche Teilhabe eingeschränkt ist, lässt sich auf der Basis der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) [32] unabhängig von ICD-Diagnosen beantworten. Damit vermeidet man auch eine Diskussion um die Wertigkeit der Tatsache, dass das CFS über einen eigenen

ICD-Code (G93.3) verfügt. Es steht außer Frage, dass ein Patient – z. B. aufgrund einer depressiven Erkrankung – so energielos und schnell erschöpft sein kann, dass er in seiner Erwerbsfähigkeit nach sozialmedizinischer Einschätzung erheblich eingeschränkt ist.

Der Gutachter wird nach aller Erfahrung dennoch immer wieder dazu gedrängt, sich pro oder contra CFS zu bekennen. In dieser Situation kann es nicht schaden, auf die in allen Bereichen (Ätiologie, Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie) schwache Evidenzlage zum CFS zu verweisen. Nimmt man eine solche Position ein, befindet man sich in guter Gesellschaft, z. B. mit dem Robert Koch-Institut (RKI), dessen Publikation „Erkenntnisstand zum CFS“ [29] sehr lesenswert ist.

TAKE HOME MESSAGE

- Es gibt kein überzeugendes Krankheitsentstehungsmodell zum CFS.
- Die Existenz eines CFS als eigenständige Krankheitsentität ist nicht bewiesen.
- Die Prävalenz eines CFS ist – auch aufgrund divergierender diagnostischer Kriterien – nicht sicher einzuschätzen, liegt aber vermutlich weit unter 1 %.
- Es kommt auf eine gründliche Differenzialdiagnostik an, um somatische, psychiatrische bzw. psychosomatische Ursachen für eine Fatigue-Symptomatik aufzudecken.
- Sind somatische Ursachen ausgeschlossen, legt eine hohe Überlappung des CFS mit der Major Depression und somatoformen Störungen eine psychiatrische bzw. psychosomatische Ursache nahe. Therapeutisch bieten sich dann Bewegungstherapie, Antidepressiva und eine Psychotherapie an.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CFS	Chronic Fatigue Syndrome
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EBV	Epstein-Barr-Virus
ICD	International Classification of Diseases
ICF	International Classification of Functioning, Disability and Health
IOM	Institute of Medicine
MCS	Multiple Chemical Sensitivity
ME	Myalgische Enzephalomyelitis
MLV	Murine Leukämieviren
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RKI	Robert Koch-Institut

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Widder B. Befindlichkeitsstörungen. In: Widder B, Gaidzik PW, Hrsg. Begutachtung in der Neurologie. 2. Aufl; Stuttgart: Thieme; 2011: 394–404
- [2] Jason LA, Richman JA, Rademaker AW et al. A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2129–2137
- [3] Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 221–236
- [4] Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO et al. Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted County, Minnesota, as estimated using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 1145–1152
- [5] Martin A, Chalder T, Rief W et al. The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: a general population survey. *J Psychosom Res* 2007; 63: 147–156
- [6] Alter HJ, Mikovits JA, Switzer WM et al. A multicenter blinded analysis indicates no association between chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and either xenotropic murine leukemia virus-related virus or polytropic murine leukemia virus. *MBio* 2012; 3: e00266–12
- [7] Glaser R, Padgett DA, Litsky ML et al. Stress-associated changes in the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 91–103
- [8] Karrera U, Nadalb D. Epstein-Barr-Virus und infektiöse Mononukleose. *Schweiz Med Forum* 2014; 14: 226–232
- [9] Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding Muscle Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome. *J Aging Res* 2016; 2016: 2497348
- [10] Rollnik JD. Morbus Huntington. *Nervenarzt* 2015; 86: 725–735
- [11] Arnett SV, Clark IA. Inflammatory fatigue and sickness behaviour – lessons for the diagnosis and management of chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord* 2012; 141: 130–142
- [12] Lunde S, Kristoffersen EK, Sapkota D et al. Serum BAFF and APRIL Levels, T-Lymphocyte Subsets, and Immunoglobulins after B-Cell Depletion Using the Monoclonal Anti-CD20 Antibody Rituximab in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS One* 2016; 11: e0161226
- [13] Landmark-Høyvik H, Reinertsen KV, Loge JH et al. The genetics and epigenetics of fatigue. *PMR* 2010; 2: 456–465
- [14] Zeineh MM, Kang J, Atlas SW et al. Right arcuate fasciculus abnormality in chronic fatigue syndrome. *Radiology* 2015; 274: 517–526
- [15] Pujol J, Bello J, Deus J et al. Beck Depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry Res* 2000; 99: 151–159
- [16] Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-WHO. Version 2016 – Abrufbar unter: www.dimdi.de
- [17] Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994; 121: 953–959
- [18] Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327–338
- [19] Institute of Medicine (IOM). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Redefining an illness. Report guide for clinicians. Washington: Eigenpublikation. 2015. Abrufbar unter: www.iom.edu
- [20] National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. NICE guidelines [CG53]. London: Eigenpublikation. 2007. Abrufbar unter: www.nice.org.uk
- [21] Griffith JP, Zarrouf FA. A systematic review of chronic fatigue syndrome: don't assume it's depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 120–128
- [22] Fluge Ø, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 2011; 6: e26358
- [23] Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J et al. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 6: CD003200

- [24] Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung et al Hrsg.
- [25] Pae CU, Marks DM, Patkar AA et al. Pharmacological treatment of chronic fatigue syndrome: focusing on the role of antidepressants. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 1561 – 1570
- [26] Knight SJ, Scheinberg A, Harvey AR. Interventions in pediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic review. *J Adolesc Health* 2013; 53: 154 – 165
- [27] Alraek T, Lee MS, Choi TY et al. Complementary and alternative medicine for patients with chronic fatigue syndrome: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 87
- [28] Porter NS, Jason LA, Boulton A et al. Alternative medical interventions used in the treatment and management of myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 235 – 249
- [29] Robert Koch-Institut. Erkenntnisstand zum „Chronic Fatigue Syndrome“ (CFS). Berlin: Eigenpublikation. 2015. Abrufbar unter: www.rki.de
- [30] Rimbaut S, Van Gutte C, Van Brabander L et al. Chronic fatigue syndrome – an update. *Acta Clin Belg* 2016; [Epub ahead of print]
- [31] Schubert M, Wohlfarth K, Rollnik JD et al. Walking and fatigue in multiple sclerosis: the role of the corticospinal system. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1068 – 1070
- [32] Rollnik JD. Das Hessisch Oldendorfer ICF-Assessment (HOIA) – ein Vorschlag zur Befundung, Zielfindung und Dokumentation der Zielerreichung in der neurologisch-neurochirurgischen Rehabilitation. *Akt Neurol* 2014; 41: 328 – 334