

## CFS - Chronic Fatigue Syndrome

**Einleitung:** Chronisches Erschöpfungssyndrom (CFS) ist die derzeitige Bezeichnung für eine Erkrankung, die sich durch lähmende Müdigkeit, ungewöhnliche Erschöpfbarkeit und eine Reihe assoziierter physischer, konstitutioneller und neuropsychologischer Beschwerden auszeichnet. Aus der medizinischen Literatur der letzten 200 Jahre geht hervor, daß dieses kein neues Syndrom ist. Die Patienten, die noch vor einigen Jahren mit den Diagnosen Neurasthenie, nervöse Erschöpfung, myalgische Neuromyasthenie, epidemische myalgische Enzephalomyelitis, allgemeines Allergiesyndrom, postvirales Müdigkeitssyndrom und "Yuppie-Hypochondrie" abgestempelt worden sind, hatten wahrscheinlich das, was wir heute "Chronic Fatigue Syndrom" nennen. Gleiches gilt zumindest für einen großen Teil der diagnostizierten oder vermuteten Fälle von chronischer Brucellose, Candidiasis, chronischer EBV- oder CMV-Infektionen, atypischer Poliomyelitis und HHV-6 induziertem Lake Tahoe-Syndrom. Obwohl tatsächlich heute die post- bzw. parainfektiose Genese für die Mehrzahl der CFS-Fälle angenommen wird, sollten diese Diagnosen vermieden werden, solange die entsprechenden Infektionen nicht gesichert werden können. Für einen infektiösen Hintergrund des CFS sprechen auch die auf dem 2. CFS-Weltkongress in Brüssel vorgestellten Untersuchungen von *De Becker et al.*, die zeigten, daß in mehr als Dreiviertel der Fälle eine Infektionserkrankung der CFS-Symptomatik vorausging. Auch sind Häufungen von über 30 Fällen mit ähnlicher Symptomatik beobachtet worden. Die bekanntesten dieser "Ausbrüche" ereigneten sich 1934 in Los Angeles County Hospital; 1948 in Akureyri, Island; 1955 im Royal Free Hospital London; 1956 in Punta Garda, Florida und 1985 in Incline Village, Nevada. Die meisten Fälle kommen allerdings sporadisch vor.

**Definition:** Das Krankheitsbild ist gekennzeichnet durch ausgeprägte physische und psychische Erschöpfbarkeit, ohne entsprechende vorherige Belastung, über einen längeren Zeitraum (>6 Monate) bestehend, verbunden mit einer Reihe somatopsychischer Begleitsymptome sowie nachhaltiger Minderung der gewohnten sozialen und beruflichen Aktivitäten.

Nach der 1991 vom Center of Disease Control (CDC) veröffentlichten Falldefinition ist CFS im wesentlichen eine Ausschlussdiagnose, die an das Vorhandensein beider Hauptkriterien und von mindestens sechs Symptom- und zwei Befundkriterien oder acht Symptomkriterien gebunden ist.

### Hauptkriterien

1. erstmaliges Auftreten dauernder oder rezidivierender paralyisierender Müdigkeit und Erschöpfbarkeit
  - 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 (➔ Diagnostik).

### Nebenkriterien

#### 1. Symptomkriterien:

zeitweilig Temperaturen nicht über 38,6°C; Halsschmerzen; schmerzhafte zervikale oder axilläre Lymphknotenschwellungen; unerklärte generalisierte Muskelschwäche; wandernde Myalgien und Arthralgien, langanhaltende allgemeine Erschöpfung nach sonst ohne weiteres möglicher Belastung, Kopfschmerzen; psychische Störungen (Vergeßlichkeit, Konzentrationsstörungen, Reizbarkeit, aber auch Photophobie und flüchtige Skotome); Schlafstörungen; anamnestic Angabe der Entwicklung der Symptomatik innerhalb weniger Stunden bis Tage.

#### 2. Befundkriterien:

zeitweilig Temperaturen bis 38,6°C oral; nicht exsudative Pharyngitis; schmerzhafte zervikale oder axilläre Lymphknotenschwellungen bis zu 2 cm Durchmesser.

Diese Definition des CFS ist sehr restriktiv. Es hat deshalb mehrfach, letztlich erfolglose Versuche gegeben, revidierte Kriterien für das CFS einzuführen. In der Literatur haben sich die CDC-(HOLMES-)Kriterien eindeutig durchgesetzt. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß bei Querschnittsuntersuchungen von Patienten mit chronischer Müdigkeit und körperlicher Erschöpfung teilweise nur weniger als 20 % der Betroffenen diese Bedingungen voll erfüllt haben.

Eine vom Bundesministerium für Gesundheit berufene Arbeitsgruppe hat deshalb in Ergänzung zu der CDC- Definition eine Klassifikation des CFS vorgeschlagen (FOCK u. KRÜGER, Dtsch. Ärzteblatt 91,2172-2178,1994), welche auch Patienten berücksichtigt, die nicht alle Kriterien der CDC erfüllen. Diese Klassifikation, die ätiologische Gesichtspunkte einbezieht, ist gut den verschiedenen klinischen Situationen angepasst und stellt deshalb eine wertvolle Orientierung für die Praxis dar. Mit dieser Klassifikation wird der permanenten Diskussion über die primäre Ursache des CFS-somatisch oder psychisch- der Boden entzogen, da beide Richtungen berücksichtigt sind.

### Klassifikation des CFS

1. Primäres CFS entsprechend den CDC-Kriterien
  - 1a. Post-oder parainfektöses CFS (PICFS)
  - 1b. ohne nachweisbare Infektion, sog. nicht infektiöses CFS (NICFS)
2. Patienten, die einige Kriterien des CFS erfüllen und keine nachweisbare Grunderkrankung haben, unklassifizierbares CFS (UKCFS)
3. Patienten, die die CFS-Kriterien erfüllen, doch in der Anamnese Hinweise auf mögliche Grunderkrankungen geben (sekundäres CFS)
  - 3a. CFS nach primären psychiatrischen Erkrankungen (PPCFS)
  - 3b. CFS nach primärer definierter physischer (somatischer) Erkrankung( PDCFS)

**Klinische Manifestation:** Der typische Fall eines CFS zeigt einen plötzlichen Krankheitsbeginn bei einer vorher sehr aktiven Person. Ein sonst kaum bemerkter grippeähnlicher Infekt oder eine andere akute Belastung sind häufig die "Auslöser". Das sekundäre CFS setzt dagegen oft schleichend ein. Von diesem Vorfall bleibt eine unerträgliche Erschöpfung sowie ein charakteristischer Symptomenkomplex zurück.

### SYMPTOMPRÄVALENZ BEI CFS-PATIENTEN

(Zusammenstellung definierter CFS-Fälle nach Dale et al., 1992)

Erschöpfbarkeit	100 %	Vorübergehende Konfusion	57 %
Vergeßlichkeit	100 %	Erhöhte Temperaturen	57 %
Kopfschmerzen	86 %	Arthralgien	50 %
Konzentrationschwäche	86 %	Reizbarkeit	43 %
Schlafstörungen	86 %	Depressionen	43 %
Pharyngitis	78 %	Photophobie	36 %
Myalgien	64 %	Flüchtige Skotome	28 %
Schmerzhafte Lymphknoten	64 %		

Das Manifestationsalter variiert vom frühen Schulalter bis zum 50. Lebensjahr (Gipfel zwischen 25 und 40 Jahren). Die Prävalenz beträgt in den USA ca. 5/100000 und Jahr. Es gibt keine sicheren Hinweise auf eine Zunahme der Erkrankung. Nach der o.g. deutschen Klassifikation werden erheblich mehr Patienten einbezogen. Exakte Angaben sind dazu nicht vorhanden. Meldungen in der Tagespresse über 1,2-1,6 Millionen betroffener Bundesbürger sind aber weit überhöht. Die Krankheitsdauer beträgt meist mehrere Jahre. Spontane Rückbildungen wurden beobachtet. Häufig ist nicht zu entscheiden, ob die Besserung der Symptome durch eine bestimmte Behandlung erreicht wurde. Die Rückfallrate ist hoch, besonders nach banalen Infekten, nach physischer Belastung und psychischem Stress. Bei ca. 10% der Patienten besteht ein schweres Krankheitsbild mit Bettlägerigkeit. Meist ist die Arbeitsfähigkeit deutlich eingeschränkt. Nach einer Langzeitstudie von Fitzgibbon et al kehren aber in den USA 60 % der Patienten an ihren Arbeitsplatz zurück.

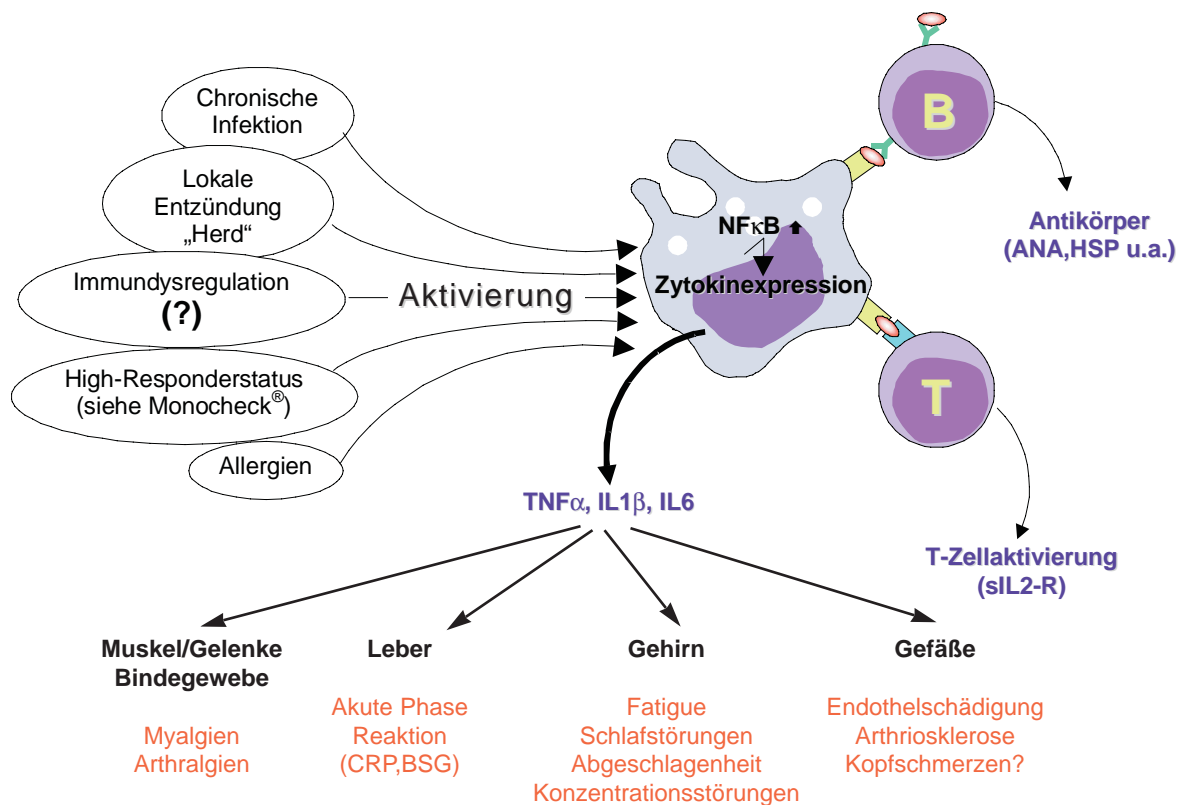
Obligate Symptome des CFS sind Müdigkeit, körperliche Erschöpfung und eine erheblich verminderte physische Belastbarkeit. Dazu kommt eine Vielzahl weiterer Beschwerden: Allergien, gastrointestinale Symptome (Blähungen, häufiger Stuhlgang, ziehende abdominale Schmerzen), Schwindel, Tinnitus, Juckreiz, Herzrhythmusstörungen, Mißempfindungen, Benommensein, Konzentrations- und Merkschwäche sowie Kopf- und Schluckschmerzen. Nicht selten zeigen sich zusätzlich Symptome der Fibromyalgie und psychische Auffälligkeiten wie depressive Verstimmungen, Angstzustände und Panikattacken. Cabane et al stellten in Brüssel interessante Ergebnisse vor, die nicht nur die phasenweise auftretende CFS-Symptomatik bestätigten, sondern auch zeigten, daß zum Teil eine erstaunlich regelmäßige Biorhythmik zu beobachten ist.

Bei der klinischen Untersuchung finden sich sehr oft keine oder nur diskrete uncharakteristische Auffälligkeiten wie Hyperämie der sichtbaren Schleimhäute, Zeichen einer leichten Pharyngitis, geringe Lymphknotenschwellungen im Kieferwinkel, druckschmerzhafte große Muskelgruppen, verstärkter Rotdermographismus, Hyperhidrosis und Meteorismus.

**Pathogenese:** Eine definitive Ursache des CFS konnte bisher nicht ermittelt werden. Viel wahrscheinlicher ist eine multifaktorielle Genese. Es ist heute unumstritten, daß bei der überwiegenden Zahl der Patienten eine Aktivierung des Immunsystems nachweisbar ist. Alle nachfolgend genannten, bei CFS-Patienten häufig auftretenden immunologischen Veränderungen, zeigen dieses direkt oder indirekt an:

- Erhöhter Anteil an aktivierten T-Zellen (HLA-DR+/CD3, CD38+/CD3)
- Erhöhter sIL2-Rezeptor und Interleukin-6 im Plasma
- Erhöhte basale und stimulierte Zytokinsekretion im Vollbluttest (Präaktivierung)
- Bei der in vitro Zytokinsynthese Verhältnismäßig erhöhte Ausschüttung von TH2-Zytokinen (IL4 > IFN $\gamma$ , Anmerkung: wissenschaftlich belegt ist dieses bisher nur beim "Gulf War Syndrome", Rook et al, Lancet, 1997)
- Verminderung der CD8-T-Zellen (Erhöhung des CD4/CD8-Quotienten)
- Vermehrte oder verminderte CD4-T-Zellen
- Verminderte NK-Zellen, oft mit reduzierter NK-Zytotoxizität
- Reduzierte Stimulierbarkeit der T-Zellen mit Mitogenen und Antigenen verbunden mit einer Hypo- bis Anergie im Multi-Merieux-Hauttest

Die typische Fatigue-Symptomatik, die mit jeder Aktivierung des Immunsystems einhergehen kann, ist auch jedem "Gesunden" von einem durchgemachten banalen Infekt bekannt. Heute weiß man, daß viele der bekannten Beschwerden wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Muskel- und Gelenkschmerzen direkt oder indirekt durch inflammatorische Zytokine ( $TNF\alpha$ ,  $IL1\beta$ ,  $IL6$  und Prostaglandine) bzw. deren exzessive Freisetzung vermittelt sind.



Obwohl man im Blut von Patienten mit CFS bisher kein charakteristisches Zytokinprofil nachweisen konnte, können die häufig erhöht im Plasma nachweisbaren löslichen IL2-Rezeptoren (sIL2R) und Interleukin-6 (IL6) als Zeichen für die chronische Entzündung gewertet werden. Zusätzlich zeigte *Mc Gregor et al.* auf dem Weltkongress in Brüssel, daß IL6 bei Patienten mit Fatigue und Muskelbeschwerden, nicht aber bei isoliertem reduziertem Antrieb erhöht ist. Da im Gegensatz dazu der sIL2R zum Muskelschmerz, nicht aber zur isolierten Erschöpfbarkeit korreliert, könnten diese Parameter zur schwierigen Differentialdiagnose zwischen CFS, Fibromyalgiesyndrom und psychiatrischen Erkrankungen beitragen. Zytokine sind deshalb besonders interessant, da sie eine unmittelbare Wirkung auf den Hirnstamm und die Hypophysen -Nebennierenachse ausüben. Mit inflammatorischen Zytokinen ( $IFN-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ , GM-CSF,  $TNF\alpha$ ), welche bei chronischer Virushepatitis oder einigen Tumorarten therapeutisch verwandt werden, läßt sich bei den Behandelten häufig eine CFS-Symptomatik auslösen. Im Rahmen akuter Prozesse ist eine Fatigue-Symptomatik zweifellos "sinnvoll", weil der "Kranke" dadurch zur Ruhe und Schonung gezwungen wird und die Inflammation essentiell für eine effektive, z.B. Erreger-eliminierende Immunantwort ist. Bei chronischen Immunaktivierungen wird jedoch die Inflammation selbst zur Krankheit, da ein persistierend auf mäßigem Niveau aktiviertes Immunsystem zwar die Inflammationsursache nicht eliminieren kann, die Fatigue-Symptomatik aber anhaltend vorliegt. Einen interessanten Aspekt liefert zusätzlich die Tatsache, daß bei ca. 20 % der Bevölkerung aufgrund genetischer Polymorphismen die Freisetzung der proentzündlichen Zytokine verstärkt erfolgt ( $TNF\alpha/IL1\beta$ -High-Responder). Ein Zusammenhang zu chronischer Entzündungssymptomatik ist bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, multipler Sklerose und reaktiver Arthritis bewiesen. Bei Patienten mit CFS fehlen bisher die notwendigen Studien, obwohl dieses vor allem deshalb wichtig wäre, da mit antiinflammatorischen Präparaten wie z.B. Azetylsalicylsäure,  $\omega3$ -Fettsäuren (Fischöl, Caughey, 1996) oder S-Adenosylmethionin (Watson, 1999) eine gute therapeutische Einflußnahme möglich ist (➔ Diagnostik, MonoCheck®).

Das obg. Klassifikationsschema des CFS und die auszuschließenden Erkrankungen sind gewichtige Argumente dafür, daß chronische Müdigkeit und körperliche Erschöpfung in Verbindung mit völlig verschiedenen Krankheiten auftreten können. Eine gemeinsame auslösende Komponente ist deshalb sehr unwahrscheinlich. Bei den somatischen Ursachen stehen Infektionen mit persistierenden Erregern und Immunopathien im Vordergrund der Diskussion. Beide Faktoren können dabei im Zusammenhang stehen.

Wenn klinische und Laborbefunde für ein infektiöses Geschehen im Zusammenhang mit einer CSF-Symptomatik sprechen, würde es sich um ein post- oder eher um ein parainfektiöses CFS handeln.

Die lebenslang in lympho-monozytären Zellen persistierenden Herpesviren EBV, HHV-6 und CMV werden heute als wichtige Ursache des CFS-Syndroms angesehen. Die Durchseuchung der Bevölkerung mit diesen Viren liegt zwischen 60 und 100%. Die Viren, die beim Gesunden durch das Immunsystem sicher kontrolliert werden, können durch inflammatorische Prozesse (für CMV gesichert) oder zum Teil noch ungeklärte "Triggerfaktoren" reaktiviert, was im Falle einer gleichzeitig passager oder dauerhaft eingeschränkten Immunfunktion zu einer systemischen Infektion mit entsprechender Symptomatik führen kann.

**Epstein-Barr-Virus (EBV):** Nach der Verfügbarkeit entsprechender serologischer Untersuchungsmethoden wurde ab Mitte der achtziger Jahre von verschiedenen amerikanischen Gruppen über eine auffällige EBV-Serologie bei CFS Patienten berichtet. Außerdem ist bekannt, daß im Anschluß an eine infektiöse Mononukleose eine manchmal über mehrere Monate anhaltende schwere CFS Symptomatik auftreten kann. Die chronische Mononukleose und die chronisch-aktive EBV-Infektion sind schwere Krankheitsbilder mit CFS, die jetzt mittels molekularbiologischer und immunologischer Methoden gut zu differenzieren sind. Die auffällige Serologie ist häufig richtungsweisend, letztendlich aber für den Nachweis der Virusaktivität ungeeignet. Diese erfolgt heute wie auch bei CMV oder HHV-6 durch den Nachweis Virusprotein-positiver Zellen im Patientenblut im APAAP-Antigentest (➔ Diagnostik) bzw. durch molekularbiologische Verfahren.

Aus der heutigen Sicht muß die atypisch verlaufende EBV-Infektion in die differentialdiagnostischen Erwägungen bei CFS einbezogen werden, jedoch kann dieses Virus nur in einem Teil der Fälle als kausal für ein parainfektiöses CFS angesehen werden.

**Humanes Herpesvirus 6 (HHV6):** Dieses ebenfalls lymphotrope Virus wurde 1986 von GALLO bei AIDS Patienten gefunden. Es ist der Erreger des Exanthema subitum (Dreitagefieber, Roseola infantum). Die Durchseuchung ist sehr hoch. Die Infektion erfolgt meist im Kindesalter und persistiert im Latenzstadium. Das HHV6 kann eine Meningitis mit Fieberkrämpfen bei Kindern auslösen. Mit großer Wahrscheinlichkeit war das HHV6 die Ursache einer CFS Epidemie am Lake Tahoe in den USA. Bei CFS-Patienten werden in einem Teil der Fälle erhöhte Antikörpertiter gegen HHV6 gefunden, was für eine phasenweise HHV-6-Reaktivierung bei diesen Patienten sprechen könnte. Wie bei EBV kann der Nachweis einer aktiven systemischen Infektion mit dem APAAP-Antigentest erfolgen. Obwohl aktive persistierende HHV6-Infektionen mehrfach in der Fachliteratur beschrieben sind, sollte dieses Virus keinesfalls als alleinige Ursache für das CFS anzusehen werden.

**Cytomegalievirus (CMV=HHV4):** Ähnlich dem EBV und HHV6 wurden auch gegen CMV hohe IgG-, seltener IgM-Titer (bei sekundären Reaktivierungen nicht obligat) bei CFS-Patienten gefunden. Obwohl nicht in allen Fällen auch CMV-Antigene in Leukozyten, Virus-DNA im Serum (Urin) und -RNA in Monozyten als Zeichen einer Reaktivierung nachgewiesen werden konnten, sollten vor allem gering pathologische Leberwerte, Leukozytopenie, Darmbeschwerden und eine diskrete uncharakteristische ZNS-Symptomatik Anlaß für eine entsprechende virologische Diagnostik sein. Besonders das CMV reaktiviert häufig im Verlauf anderer Infektionen, wobei inflammatorische Zytokine (TNF $\alpha$ ) der auslösende Faktor sind. Obwohl letztlich offen ist, ob eine CMV-Reaktivierung Ursache oder lediglich Ausdruck der systemischen Immunaktivierung ist, kann man zumindest davon ausgehen, daß eine aktive systemische CMV-Infektion den Prozeß der Immunaktivierung unterhält bzw. fördert.

**Enteroviren:** Das gehäufte Auftreten von mit CFS vergleichbaren Erkrankungen in Verbindung mit Poliomyelitisepidemien in Los Angeles 1934, Australien 1949 und im Staat New York 1950 ergaben den Verdacht, daß hier eine atypisch verlaufende Poliomyelitisvirus-Infektion vorliegen könnte. Dafür besteht auch aus heutiger Sicht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, da das Spektrum der klinischen Verläufe solcher Infektionen durchaus diese Vermutung zuläßt. Gegenwärtig dürfte das Poliomyelitisvirus jedoch nur in Ausnahmefällen als kausales Agens für CFS in Betracht kommen. Weniger klar sind dagegen die Verhältnisse hinsichtlich der Coxsackieviren. Besonders aus Großbritannien liegen Berichte über häufig erhöhte Antikörpertiter gegen Coxsackie B2 und B4 bei CFS vor. Ein Enterovirus VP1-Antigen wurde im Serum Erkrankter nachgewiesen. In Muskelbiopsien fand man ebenfalls Enteroviren. Anderenorts konnte man bei CFS-Patienten diese Befunde nicht bestätigen, was zumindest diese Viren als alleinige Ursache des CFS ausschließt, andererseits aber Anlaß dafür ist, Enteroviren bei der Diagnostik zu berücksichtigen.

**Retroviren:** Vereinzelt wurden exogene Retroviren (HTLV2 und Spumaviridae) als Ursache für das CFS angegeben. Dieser Verdacht konnte mittels molekularbiologischer hochsensitiver Techniken nicht bestätigt werden, was jedoch eine Beteiligung dieser Viren im Einzelfall nicht ausschließt. Gleiches gilt für endogene Retroviren, die über die Keimbahn erworben und unter bisher nicht bekannten Bedingungen exprimiert werden könnten. Endogene Retroviren werden in jüngster Zeit im Zusammenhang mit der multiplen Sklerose diskutiert und müssen deshalb auch für das CFS in Erwägung gezogen werden. Entsprechende diagnostische Methoden stehen gegenwärtig noch nicht zur allgemeinen Verfügung.

**HIV:** Bereits im Frühstadium oder im Verlauf der HIV-Infektion kann eine typische CFS-Symptomatik beobachtet werden. Diese Infektion gehört deshalb zu den wichtigsten Ausschlußdiagnosen.

**Infektionen mit intrazellulär persistierenden Bakterien, Pilzen und Protozoen:** Kürzlich veröffentlichte Ergebnisse von *Nickolson et al.*, der bei Golfkriegsveteranen neben den genannten Viren vor allem Mycoplasmen als möglichen kausalen Erreger des CFS-Syndroms identifizierte, haben diesbezüglich auch in den Medien (FOCUS) neue Diskussionen entfacht. Ob Mycoplasmen tatsächlich häufiger verantwortlich sind als intrazellulär persistierende Erreger, muß bezweifelt werden. Durch die Fähigkeit der intrazellulär persistierenden Erreger, sich in den phagozytierenden Zellen zu vermehren, ergeben sich die Voraussetzungen für eine chronische Lokalentzündung, teilweise mit Granulombildung. Dabei werden vermehrt inflammatorische Zytokine frei, die auch systemische Wirkungen mit CSF-Symptomatik auslösen können. Die wichtigsten dieser Problemerkregner unter den Bakterien sind Mykobakterien, Brucellaspezies, Chlamydien, *Listeria monocytogenes*, Borrelien (fakultativ intrazellulär), *Legionella pneum.*, *Salmonellaspezies* und Rickettsien. Pilze (*Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma* und *Candida*) kommen nur dann als intrazellulär persistierende Infektion in Betracht, falls eine schwere Störung der Immunabwehr vorliegt. Dagegen führen die Protozoen *Leishmania*, *Toxoplasma* und *Trypanosoma* stets zu persistierenden intrazellulären Infektionen. Die klinische und die Labordiagnostik solcher Infektionen sind erfahrungsgemäß nicht einfach. Die klassische Mikrobiologie und Serologie sind dazu meist nicht ausreichend. Jedoch hat sich die Situation nach Einführung des DNA- oder RNA-Nachweises von Genen der Erreger mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) erheblich verbessert. Das in den letzten Jahren methodisch entscheidend verbesserte LTT-Verfahren zum Nachweis Erreger-spezifischer T-Zellen, könnte zumindest für einige der "Problemkeime" ebenfalls eine Lösung darstellen. Bereits heute ist der Lymphozytentransformationstest für Borrelien, Chlamydien, Mykobakterien und die genannten Pilze

zu einem wichtigen diagnostischen Instrument geworden, da neben dem Nachweis der Infektion durch vergleichende Betrachtung von Kontrollantigenen auch Rückschlüsse auf die Aktivität des Prozesses möglich sind.

Einige Fälle von CFS mit akutem Beginn der Symptomatik nach FSME-, Hepatitis B- aber auch anderen Vakzinierungen, sind beschrieben. Wahrscheinlich ist in diesen Fällen die mit der Immunisierung verbundene systemische Immunaktivierung aus bisher ungeklärten Gründen verstärkt und prolongiert. Alternativ sollte aber auch an eine allergische Reaktion auf Impfstoffbestandteile und vor allem Konservierungsmittel (Thiomersal) als Auslöser einer anhaltenden Immunfehlregulation gedacht werden.

**Funktionelle Störungen der Immunabwehr und Immundefekte:** Häufig besteht bei den Patienten neben den bereits genannten, auf Immunaktivierung hindeutenden Veränderungen eine mehr oder weniger ausgeprägte Allergianamnese oder/und eine erhöhte Infektibilität. Die verminderte funktionelle Immunkompetenz kann durch die reduzierte Stimulierbarkeit der T-Zellen mit Antigenen und Mitogenen sowie den NK-Zytotoxizitätstest gezeigt werden (► Diagnostik, ImmuCheck<sup>®</sup>, NK-Check<sup>®</sup>). Seltener sind Dysgammaglobulinämien (Hypo- oder Hypergammaglobulinämie, Mangel an IgG-Subklassen) zu finden. Ein typisches Immunprofil für das CFS-Syndrom existiert nicht.

**Allergien:** Jonathan Brostoff (London) betonte in Brüssel, wie wichtig der Ausschluß von Inhalations- und Nahrungsmittelunverträglichkeiten ist, da die Allergen-induzierte Immunaktivierung mit CFS-Symptomatik einhergeht. Obwohl prinzipiell jedes Allergen Auslöser sein kann, nannte er Getreide- und Milchprodukte sowie Hefen als hauptsächlich beteiligte Nahrungsmittel. Er betonte, daß eine Eliminationsdiät zur vollständigen Genesung führen kann.

Große Beachtung haben Untersuchungen von *Regland*, *Steyskal* und anderen gefunden, die zeigten, daß Sensibilisierungen gegenüber Metallen bei Patienten mit CFS wesentlich häufiger sind als bei gesunden Probanden. In diesem Zusammenhang wird heute neben den Zahnmetallen (Quecksilber, Gold, Palladium) vor allem auch über Nickel diskutiert (52 % der CFS-Patienten sind Nickelallergiker, *Reglund*, 1999). Entgegen früheren Annahmen ist die Nickelallergie keine Erkrankung der Haut allein, sondern des gesamten Organismus. An jeder Stelle im Körper, wo Metall-spezifische T-Zellen auf dieses Metall treffen, kommt es zur T-Zell-Aktivierung mit nachfolgender Ausschüttung von "erlahmend" wirkenden entzündlichen Zytokinen. Die Assoziation von Fatigue und Metallsensibilisierung wurde kürzlich von *Sterz et al.* bestätigt, die Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Nickel und anorganischem Quecksilber (Hauptbestandteil des Amalgams). Die therapeutische Konsequenz bei nachgewiesener Typ IV-Allergie (► Diagnostik, LTT CITA<sup>®</sup>) liegt in der Expositionsvermeidung. Bei Zahnmetallen bedeutet dieses Austausch der entsprechenden Metalle bzw. Testung zur Wahl stehender Zahnersatzmaterialien vor dem Einbringen. Obwohl für Nickel die Expositionsvermeidung wegen seines Gehaltes in vielen Lebensmitteln schwieriger ist, sollte v.a. bei nachweisbarer Belastung (gestörte Darmbarriere) eine nickelarme Diät durchgeführt werden.

**Endokrine Störungen:** Neben der Hypothyreose ist in erster Linie die Nebennierenfunktion bei CFS differentialdiagnostisch zu beachten. Verschiedene Autoren haben Störungen der Nebennierenrindenfunktion (Hypocortisolismus) als Folge einer hypophysär-/hypothalamischen Funktionsstörung (ACTH bzw. CRF-Mindersekretion) beobachtet. Cortisolmangel geht bekanntermaßen mit CFS-ähnlicher Symptomatik einher. Diesbezüglich gut untersuchte Syndrome mit Fatigue Symptomatik sind: (1) chronische Infektionen, HIV-Infektion, CRF-Mangel bei saisonalen affektiven Psychosen und CRF-Mangel bei adrenalem Cushing-Syndrom. *Gaab et al* haben allerdings gezeigt, daß, möglicherweise kompensatorisch, die Kortikoidsensitivität bei CFS-Patienten erhöht ist (verstärkte Hemmung der Vollblutsynthese von TNF $\alpha$  und IL6 durch Cortisol). Im Gegensatz zu CFS gehen primäre Depressionen mit vermehrter Abgabe von CRF und Cortisol einher. Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit Depression weist ebenfalls eine Hypercortisolämie mit gestörter Dexamethason-Supprimierbarkeit auf. Damit gelingt bei einigen Fällen die Unterscheidung von CFS und psychischen Erkrankungen mit CFS-ähnlicher Symptomatik.

Bereits in den siebziger Jahren wurde bei Patienten mit CFS-Symptomen teilweise eine Hypoglykämie gefunden. Als allgemein gültiges Prinzip konnte dieses nicht bestätigt werden. Allerdings findet man bei einigen Patienten eine Hyperinsulinämie sowohl als Nüchternwert als auch nach Glukosebelastung. Die klinische Symptomatik läßt sich häufig nach glukosereicher Nahrung verstärken, wobei besonders eine starke Benommenheit geschildert wird. Selten läßt sich dabei allerdings eine gleichzeitige Hypoglykämie nachweisen. Allerdings führt eine konsequente Vermeidung von Glukosebelastungen in diesen Fällen stets zu einer Verbesserung der CFS-Symptome. Die Patienten müssen dabei dem häufig beschriebenen Heißhunger auf Süßes widerstehen.

Serum Spiegel an IGF-1 (Insulin like growth factor 1) sind zumindest bei einem Teil der CFS- und Fibromyalgiepatienten vermindert (*Alain*, 1997) bei endogener Depression dagegen erhöht (*Deuschle*, 1997). Daß die Störung in der Wachstumshormon-IGF-1-Achse von kausaler Bedeutung ist, muß allerdings bezweifelt werden.

**RNAse L:** Patienten mit CFS haben häufig zeigen häufig eine Aktivierung des an der Virusabwehr beteiligten 2-5A Synthetase/L-Rnase Pathway. Mehrere, auf dem 2. CFS Weltkongress in Brüssel vorgestellte Studien haben die schon 1994 von *Suhadolnik* publizierten Beobachtungen bestätigt. (*Suhadolnik*, *De Meirleir*, *Habets*). Durch die erhöhte 2,5-A-Synthetase-Aktivität wird bei Patienten mit CFS vermehrt die aktive Form der Virus-RNA spaltenden RNAse L gebildet, wobei sich diese im Vergleich zu Gesunden durch ein niedrigeres Molekulargewicht (37 kDa RNAse L) auszeichnet. Ob die Veränderungen im 2-5A Synthetase/L-Rnase Pathway kausal an der Genese des CFS beteiligt sind, konnte bisher nicht gezeigt werden. Heute wird angenommen, daß die Hochregulation des antiviralen 2,5-A Pathways als Reaktion auf virale Infekte stattfindet. Der Beweis, daß die für CFS-Patienten typische kleiner Form der RNAse L funktionell weniger aktiv ist, steht noch aus. Im positiven Fall würden sich aber interessante Aspekte hinsichtlich der Genese persistierender Infektionen ergeben. Größere Fallkontrollstudien sind notwendig, um die diagnostische Sensitivität und Spezifität des RNAse-L-Quotienten zu belegen. *Leo Habets* machte in Brüssel darauf aufmerksam, daß wegen der kurzfristigen Aktivierung der 37 kDa RNAse L während akuter Virusinfektionen, der Zeitpunkt der Untersuchungen exakt definiert werden muß.

**Serum-Laktat nach Belastung:** Die Pressemeldungen "Forscher beweisen CFS mit Test" waren sicherlich verfrüht. In der Tat hat der Australier Scroob eine interessante Beobachtung gemacht, als er erhöhte Serum Milchsäurespiegel (Laktat) nach ergometrischer Belastung bei Patienten mit CFS gezeigt hat. Da weitere Fahrradergometeruntersuchungen unter ansteigender Belastung eine zur Kontrollgruppe äquivalente normale aerobe Kapazität und Laktatschwelle zeigten (indikativ für identischen Trainingszustand), könnte sich hier ein wissenschaftlicher Ansatz zur Erklärung der raschen muskulären Ermüdbarkeit ergeben. Wie die Forscher selbst betonen, stehen sie mit Ihren Untersuchungen noch am Anfang. Wissenschaftliche Publikationen liegen dazu bisher nicht vor.

**Fibromyalgie und CFS:** Eine weitere wichtige Differentialdiagnose, die auch zu den aktuellen Einschlußdiagnosen gerechnet wird, ist die Fibromyalgie, die ähnliche, jedoch unterschiedlich gewichtete klinische Charakteristika aufweist. Nach der "Kopenhagen-Deklaration", die auf den vom "American College of Rheumatology" 1990 erarbeiteten Kriterien basiert, ist die Fibromyalgie ein schmerzhafter, länger anhaltender Zustand, der die Muskulatur, nicht jedoch die Gelenke involviert. Die chronischen Muskelschmerzen sind verbunden mit Müdigkeit und Schlafstörungen. Die Fibromyalgie oder GTM (generalisierte Tendomyopathie) ist die häufigste Ursache chronischer muskulärer Schmerzen. Eindeutige biologische Marker der Fibromyalgie sind bisher nicht beschrieben, jedoch wurden erniedrigte Serotoninspiegel und besonders Antikörper gegen Serotonin bzw. gegen Ganglioside nachgewiesen. Der Nachweis von Serotonin-Antikörpern wird zunehmend für die Differentialdiagnose herangezogen. Sie dienen der Abgrenzung der Fibromyalgie gegenüber den chronischen Polyarthritiden und der chronischen Lyme-Borreliose. In einer amerikanischen Studie konnte gezeigt werden, daß durch Unkenntnis des Krankheitsbildes bzw. Fehlinterpretation serologischer Befunde bis zu 40 % der Fälle nicht-infektiöser Fibromyalgien als Lyme-Borreliose fehldiagnostiziert wurden.

**Diagnostik:** Die Diagnose eines CFS kann nur auf der Basis einer umfangreichen Ausschlußdiagnostik gestellt werden. Neben einer eingehenden Anamnese mit Erarbeitung CFS-verdächtiger Symptome, müssen die CDC-Kriterien geprüft werden, sowohl die Einschluß- als auch die Ausschlußdiagnosen.

**I. Auszuschließende Erkrankungen**

- Neoplasien, chronische pulmonale, kardiale, gastrointestinale, renale oder hämatologische Erkrankungen Sarkoidose
- Autoimmunerkrankungen: Kollagenosen, Wegner'sche Granulomatose, multiple Sklerose, Myasthenia gravis
- Endokrinopathien: Hypothyreose, Nebennierenrindeninsuffizienz, Cushing Syndrom, Diabetes mellitus
- Chronische Intoxikationen: Formaldehyd, Schwermetalle, Perchloräthylen, PCP, Dioxin
- Chronisch verlaufende Infektionen: Chronische Hepatitis B/C, chronische Lyme-Borreliose, HIV-Infektion, Tuberkulose, Endokarditis, Toxoplasmose.
- Organmykosen: Histoplasmose, Blastomykose, Coccidiomykose (in Endemiegebieten).
- Parasitosen: Toxoplasmose, Amöbiasis, Lambliasis, Wurminfektionen.
- Medikamentenmißbrauch/Drogenabusus : Alkohol, Pschyopharmaka, Drogen
- Psychiatrische Syndrome: endogene Depression, Schizophrenie

**II. Einschlußdiagnosen (nach obg.Klassifikation)**

Fibromyalgie -Druckpunkt-Exploration ("tender-points")

Chronische Infektionen mit persistierenden Viren: EBV, HHV6, CMV, HSV 2, Enteroviren

Psychische Erkrankungen: Neurotische Depressionen, psychosomatische Erkrankungen, Angstneurosen, Paniksyndrom

**LABORUNTERSUCHUNGEN:**

Die Labordiagnostik zur Differentialdiagnose des CFS sollte gezielt und sinnvoll eingesetzt werden und nach einem Stufenprogramm erfolgen.

Eine initiale Basisdiagnostik sollte ein großes Blutbild, den Urin-, Leber- und Nierenstatus und ein Anämie-Screening enthalten (Material: 3 ml EDTA, 10 ml Vollblut, 5 ml Spontanurin)

<p><b>Stufe 1: CFS 1</b></p> <p>Großes Blutbild, Kreatinin sowie Eisen, Magnesium und Kupfer im Serum          Cortisol, DHEAS, TSH, IGF-1          EBV-Serologie + EBV-Antigen-Test          HHV6-Serologie + HHV6-Antigen-Test          Borrelien-Serologie          IgG, IgA, IgM, IgE, Serotonin-Antikörper, Antinukleäre Antikörper          In vitro stimulierte Zytokinsynthese (TNF<math>\alpha</math>, IL2, IFN<math>\gamma</math>, IL4)</p> <p>Material: 3 ml EDTA, 20 ml NH-Blut, 10 ml Vollblut zur Serumgewinnung</p>
--

s Stufe 1 beinhaltet Basisparameter, mit denen häufige stoffwechselbedingte und hormonelle Ursachen des CFS ausgeschlossen werden können. Das Zytokinprofil gilt als sensitivste Möglichkeit eine systemische Immunaktivierung der Monozyten (TNF $\alpha$   $\uparrow$ ) und der Lymphozyten (IL2  $\uparrow$ , IFN $\gamma$   $\uparrow$ , IL4  $\neq/\uparrow$ ) zu zeigen. Zugleich kann bei erheblich verminderter Freisetzung der Zytokine auf einen

Immunfunktionsdefekt und bei Betrachtung der IFN $\gamma$ /IL4-Ratio auf die häufig anzutreffende Zytokindysbalance (IFN $\gamma$  = $\downarrow$  und IL4  $\uparrow$ ) geschlossen werden.

Mit dem EBV- und HHV6-Antigentest, der Borrelienserologie sowie der Bestimmung der ANA's werden wichtige Ursachen einer Immunaktivierung untersucht. Erhöhte IgE-Antikörper sind zwar kein Beweis für eine Soforttypallergie, können aber bei entsprechender Allergianamnese richtungsweisend sein. Serotonin-Antikörper sind hilfreich bei der Differentialdiagnostik zwischen CFS und Fibromyalgiesyndrom.

Mit dem Profil gelingt neben dem Nachweis der für CFS typischen Immunaktivierung der Ausschluß bzw. die Diagnose folgender, mit CFS-Symptomatik einhergehender Erkrankungen: Anämie und Eisenmangel, Hypothyreose (TSH), Nebennierenfunktionsstörungen (Cortisol) und DHEAS-Mangel und schwere T-zelluläre oder humorale Immundefekte. Weiterhin gelingt der Ausschluß aktiver Infektionen mit EBV und HHV6, mit gewisser Sicherheit auch der Borrelien.

Basisparameter wie IgE (Allergie) oder ANA (Autoimmunität) oder Serotonin-Antikörper (Fibromyalgiesyndrom) lenken die weitere Diagnostik in entsprechende Richtung. IGF-1 kann ähnlich dem Cortisol in einigen Fällen die Abgrenzung gegenüber der endogenen Depression erlauben.

**Stufe 2: CFS 2** Zellulärer Immunstatus (einschließlich T-zelluläre Aktivierung mit CD8/CD11b)

IL6 + sIL2-Rezeptor im Plasma

NK-Zell-Aktivierungstest (CD69-Test) + NK-Zytotoxizitätstest (NK-Check<sup>®</sup>)

RNase L 37/80 KD-Quotient

Material: 3 ml EDTA, 20 ml NH-Blut

Die zweite Stufe der CFS-Diagnostik beinhaltet die eigentliche Immundiagnostik. Neben der Quantifizierung der Leukozyten (Monozyten, Granulozyten, Lymphozyten) und der Lymphozytensubpopulationen (T-, B- NK-Zellen, CD4/CD8-Zellen) ist durch Analyse der aktivierten T-Zellen gleichzeitig eine Aktivierung des zellulären Immunsystems klar aufzuzeigen. Die Einbeziehung der Plasmawerte von IL6 (Quelle v.a. Monozyten und Endothelzellen) und des löslichen IL2-Rezeptors (Quelle: aktivierte T- und NK-Zellen) gibt weitere Hinweise auf die Genese der Immunaktivierung (Virusinfektion, bakteriell/mykotische Infektion, Autoimmunopathie, Tumor). Die Untersuchung der NK-Zellaktivierbarkeit und Zytotoxizität, beide bei CFS häufig reduziert, kann Hinweise auf die Ursache rezidivierend reaktiver Virusinfektionen geben.

**Stufe 3: CFS 3** Erregerserologie Hepatitis B und C, Toxoplasmose, Coxsackie-Virus

CMV-IgG, CMV-IgM + CMV-Antigentest

IgG-Subklassen, HLA-DR<sub>MEAN</sub>, ANCA, ACE

Oxidativer Stress: TAS, GSH in Erythrozyten, Monozyten, T- und NK-Zellen

Material: 20 ml NH-Blut, 10 ml Vollblut (Serum)

Stufe 3 der CFS-Diagnostik erfaßt weitere infektiöse Ursachen der Fatigue-Symptomatik einschließlich das ebenfalls häufig im Zusammenhang mit CMV diskutierte CMV-Virus. Mit dem HLA-DR<sub>mean</sub> läßt sich ein funktionell entscheidendes Oberflächenmolekül auf Monozyten gut quantifizieren, daß sowohl vermindert (Immunsuppression), als auch erhöht (Immunaktivierung) vorliegen kann. TAS sowie die intrazellulären Gluthathionspiegel der Erythrozyten und Immunzellen geben nicht nur Auskunft über mögliche primäre oder sekundäre Störungen der Entgiftungskapazität sondern können auch Hinweise auf den funktionellen Status der Immunzellen geben. Die Serumspiegel des Angiotensin Converting Enzyme (ACE) sind bei CFS-Patienten, aber auch bei Sarkoidose, HIV-Infektion und einigen seltenen Erkrankungen erhöht.

Je nach vorliegender Symptomatik, Anamnese und labordiagnostischer Befundkonstellationen können gezielte Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden, von denen hier nur einige genannt sein sollen.

Bei länger bestehenden Krankheiten mit chronischen Entzündungsreaktionen (v.a. Arthritiden, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Parodontitis und parainfektiöse Erschöpfungssyndrome) kann die Bestimmung der monozytären Freisetzungskapazität proentzündlicher Zytokine mit dem **MonoCheck<sup>®</sup>** indikativ für eine eventuelle antiinflammatorische Therapie ( $\omega$ -3 Fettsäuren, Silymarin anti-entzündliche Medikamente) sein. Mit diesem immunogenetischen Testverfahren kann die Kapazität der Monozyten zur Synthese proentzündlicher Zytokine auf einfache Weise untersucht werden.

Ausschluß eines funktionellen Immundefektes mit dem **ImmuCheck<sup>®</sup>** (20 ml Heparinblut + 10 ml Vollblut), insbesondere wenn aktive systemische Virusinfektionen nachgewiesen sind.

Bei diesem funktionellen LTT-Test werden Lymphozyten und Monozyten des Patienten für 6 Tage mit solchen Antigenen stimuliert, gegen die Patienten normalerweise sensibilisiert sind (Recall-Antigene wie z.B Tetanus oder Candida). Aufgrund der objektiven Quantifizierung der antigeninduzierten lymphozytären Aktivierung (Messung der DNA-Syntheserate) können detaillierte Aussagen über die Immunkompetenz des Patienten gemacht werden. In Analogie zum NK-Check können als mögliche Folgeuntersuchung zur Wahl stehende Immunstimulantien prä-therapeutisch zumindest auf ihre in vitro Wirkeffekte untersucht werden.

Ausschluß von Dentalmaterial-Unverträglichkeit mit dem **LTT CITA<sup>®</sup>** (20 ml Heparinblut)

Mit diesem Test können potentiell immunaktivierende zelluläre Sensibilisierungen gegenüber Zahnmetallen, Kunststoffkomponenten, Keramikbestandteilen und Wurzelfüllmaterialien diagnostiziert werden. Die seit kurzem bestehende

Möglichkeit, vom Zahnarzt eingesandte Originalmaterialien (Legierungen, Kleber, Zemente u.a. ) in dem Test einzusetzen, hat die Anwendungsmöglichkeiten des Testes erheblich erweitert.

Diagnostik von Nahrungsmittelunverträglichkeiten vom Soforttyp (**AllergoCheck**<sup>®</sup> 10 ml Heparinblut) oder zellvermitteltem verzögertem Typ (**LTT-Nahrungsmittel**, 20 ml Heparinblut) bei anamnestischem Verdacht und negativem, fraglichem oder mehrfach-positivem spezifischen IgE-Nachweis oder Hauttest. Vor allem bei vermuteter Nickelsensibilisierung (Unverträglichkeit von Modeschmuck!) ist bei Nahrungsmittelunverträglichkeit an eine entsprechende Diagnostik (LTT-Nickel) sowie bei positivem Ausgang eine Belastungsmessung (DMPS-Test auf Nickel, Haaranalyse) zu denken. Die Behandlung erfolgt mit einer nickelarmen Diät.

Der **LTT-Borrelien** kann bei klinischen Hinweisen, aber fraglichem serologischem Befund, die Diagnose einer aktiven Borrelieninfektion erhärten.

Ausschluß möglicher toxikologischer Ursachen für einen sekundären Immundefekt mit dem **Urin-Test** (10 ml Urin). Wichtigste Parameter sind Schwermetalle wie Quecksilber, Cadmium und Blei sowie Umweltgifte wie Formaldehyd, PER, PCP oder CKW.

Eine erweiterte **mikrobiologische oder molekularbiologisch-virologische Infektionsdiagnostik** (EBV-, CMV-, HHV6-, Enteroviren-PCR aus Blut, Urin, Biopsie oder Liquor) sowie die Suche nach oligoklonalen Banden im Liquor sollte dann vorgenommen werden, wenn infektionsbedingte zentralnervöse Prozesse vermutet werden.

Bei entsprechendem klinischen und anamnestischen Verdacht auf eine aktive Tuberkulose sollte die **TBC-Diagnostik** (Sputum, Urin, Stuhl) durchgeführt werden. Bei fraglichen Befunden wird der TBC-Hauttest (Tine-Test) bzw. das labordiagnostische Korrelat, der LTT-TBC empfohlen.

**Therapie:** Spezifische, standardisierte Therapieansätze für CFS existieren bis heute nicht. Die derzeitigen Therapiestrategien basieren auf drei Prinzipien: 1.) Psychologische Betreuung; 2.) Symptombezogene medikamentöse Therapie sowie Vermeidung weiterer zusätzlicher Risiken und 3. immunmodulatorischen Ansätzen. Der Patient muß informiert werden, daß die Erkrankung tatsächlich existent und nicht eingebildet ist und ein definiertes Krankheitsbild darstellt. Er sollte aufgeklärt werden, daß CFS nicht lebensbedrohlich ist und spontan nach unterschiedlich langen Zeitintervallen abklingt.

Die medikamentöse Therapie ist auf die Besserung der Schmerzen mit nicht-steroidalen Endzündungshemmern gerichtet; Schlafstörungen werden mit milden Sedativa behandelt und geringe Dosen eines Antidepressivums (z.B. Doxepin) vor dem Schlafengehen können die Leistungsfähigkeit erhöhen. Niedrige Dosen von Steroiden haben sich in einer kontrollierten Studie des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) als nicht effektiv herausgestellt (NIH-Pressemitteilung, 1999).

Erfolgsversprechend ist bei entsprechend nachgewiesenen Defiziten die Immunmodulation mit Gammaglobulinen, Thymuspeptiden, Isoprinosine; die adjuvante Therapie zur Beseitigung von Störungen im Vitamin-Mineral- oder Spurenelement-Haushalt und gegebenenfalls die Therapie mit Interferon- $\alpha$ . *Klima et al*, stellten in Brüssel erste Ergebnisse einer adoptiven Immuntherapie vor, die eine Korrektur des bei CFS-Patienten häufig deregulierten TH1/TH2-Gleichgewichtes zum Ziel hatte. Der zweifellos interessante Denkanatz, die prä-aktivierte, aber funktionell nicht intakte zellvermittelte Immunantwort gezielt zusätzlich zu induzieren, muß sowohl in vitro als auch in vivo durch wissenschaftliche Studien belegt werden.

Die ex juvantibus Behandlung mit Aciclovir ist sehr umstritten und nicht frei von Nebenwirkungen. Bei nachgewiesener aktiver systemischer CMV- EBV oder HHV-6-Infektion sollte ein Therapieversuch mit Vitamin C + Echinacin durchgeführt werden. Bei weiterhin positivem Antigentest kann eine virostatische Therapie in Erwägung gezogen werden. Analog dazu sollte eine antibiotische Therapie nur bei sicherem Nachweis einer bakteriellen Infektion erfolgen. Die von *Nicolson et al* in Brüssel vorgestellte Therapiestudie, bei der 60% der Patienten mit molekulargenetisch nachgewiesener Mycoplasmeninfektion unter antibiotischer Therapie eine Rekonvaleszenz zeigten, muß durch Placebo-kontrollierte Studien bestätigt werden.

Über eine therapeutische Einflußnahme auf die bei CFS häufig gestörten hormonellen Regulationsmechanismen, wird seit längerem diskutiert. Bei Hyperinsulinämie ist eine Diät mit Vermeidung schnell verfügbarer Glukose sicher günstig. Ob eine hormonelle Substitution mit DHEAS bei nachgewiesenem Mangel im Serum eine Besserung der Symptomatik bewirkt, muß noch in klinischen Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

Gleiches gilt für den Therapieansatz mit dem "biological response modifier" poly- I-poly-C12U (Ampligen<sup>®</sup>). Die in Brüssel von De Meirleir, Strayer und Carter vorgestellten Daten, konnten bei der Mehrzahl der behandelten Patienten nach 10-wöchiger Ampligen-Therapie eine Zunahme der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit zeigen. In dieser Hinsicht ist interessant, daß poly-I-poly-C12U selbst zumindest in vitro antivirale Effekte besitzt (*Ablashi*, 1994).

Literatur sowie Informationen zu einzelnen Untersuchungen können bei den Verfassern angefordert werden.

**Gesellschaft für Interdisziplinäre Immunologie, Bayerstr. 53, 80335 München,  
Tel. (089) 54308 152 , Fax. (089) 54308 153, Internet: [info@milab.de](mailto:info@milab.de)**