



ÄRZTEKAMMER NORDRHEIN

KÖRPERSCHAFT DES ÖFFENTLICHEN RECHTS

Bundesgesundheitsministerium

██████████

██████████

Belderberg 6

53111 Bonn

Ihr Schreiben vom:

Ihr Zeichen:

Unser Zeichen:

██████████

Datum:
18.10.94

CFS-Mini-Workshop vom 26.08.1994

Sehr geehrter ██████████,

der Wochenzeitung „Die Zeit“, Nr. 37 vom 09.09.94, haben wir entnommen, daß das Gesundheitsministerium am 26.08.94 einen „CFS-Mini-Workshop“ unter Ihrem Vorsitz durchgeführt hat. Es wird berichtet, daß Leitlinien zur Diagnose des Syndroms diskutiert worden seien. Zu einem Konsens sei es, so der Journalist Bräutigam, bei den Mitgliedern der Arbeitsgruppe nicht gekommen, nur zu einer „Standortbestimmung über das sogenannte chronische Erschöpfungssyndrom“.

Wir bitten Sie, uns über diesen Workshop zu informieren, über deren Teilnehmer und insbesondere über die gefundene Standortbestimmung. Die Ärztekammer Nordrhein befaßt sich zur Zeit mit dieser Thematik.

Für Ihre Rückantwort bedanken wir uns schon jetzt sehr.

Mit freundlichen Grüßen

i.A.

██

(██)

Ärztehaus Nordrhein, Tersteegenstraße 31, 40474 Düsseldorf

Postfächer 30 0142 und 30 0161, 40401 Düsseldorf

Kernarbeitszeit: Montag bis Donnerstag 9 Uhr bis 16 Uhr, Freitag 9 Uhr bis 14 Uhr

Telefon (02 11) 4 30 20 · Telefax (02 11) 43 02-2 00

Bankverbindungen

Commerzbank AG, Düsseldorf

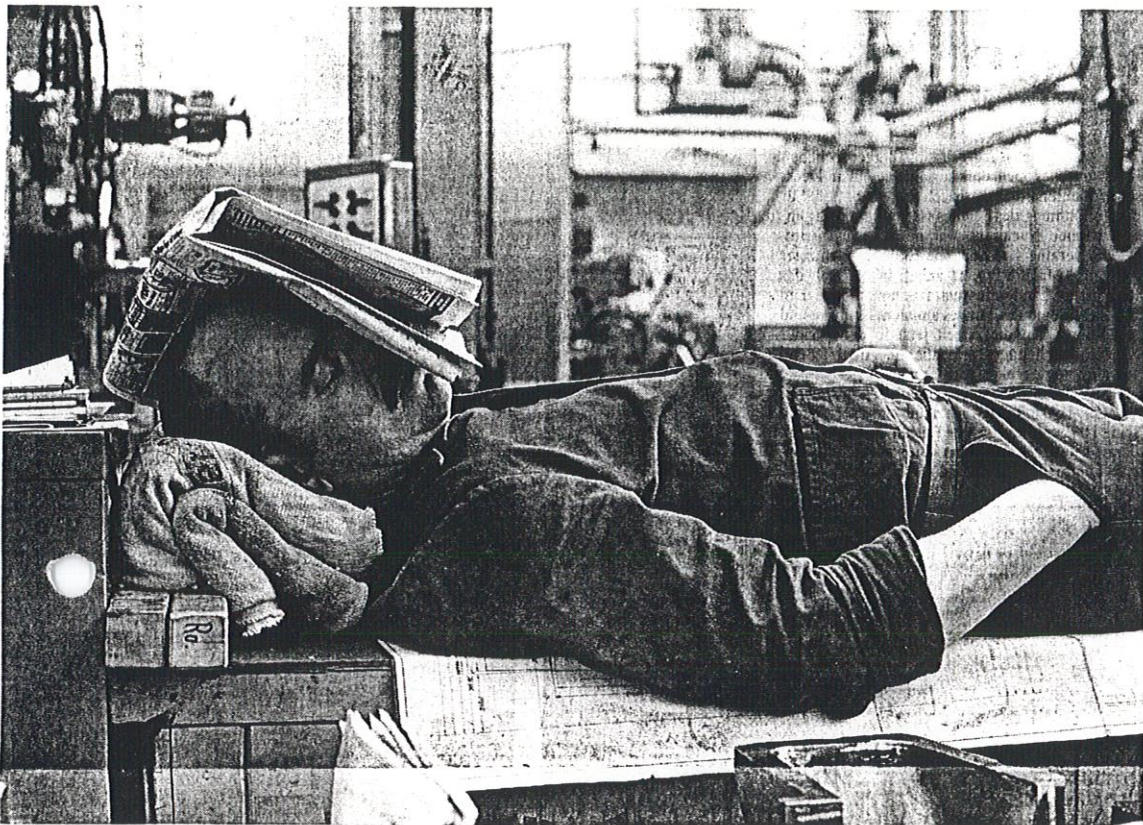
(BLZ 300 400 00) 3 106 911

Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG, Düsseldorf

(BLZ 300 606 01) 0001 145 290

Postbank Essen

(BLZ 360 100 43) 646 34-439



Kann chronische Müdigkeit eine Krankheit sein? Manche Mediziner freuen sich auf neue Klienten, doch die Krankenkassen fürchten eine Kostenwelle

Das große Gähnen

Von Hans Harald Bräutigam

Wenn Ärzte mit ihrem Latein am Ende sind, weil es ihnen nicht gelingt, anhand unterschiedlicher Krankheitszeichen eine Diagnose zu stellen, dann suchen sie mitunter Zuflucht bei einem nichtssagenden, aber gelehrt klingenden Begriff: etwa bei einem „Syndrom“. Der Dornier cri ist das sogenannte chronische Erschöpfungssyndrom, an dem angeblich über eine Million Bundesbürger leiden und für das, ginge es nach einigen Vertretern der Heilkunst, bald die Krankenkassen aufkommen sollen. Diese Bürger schlafen schlecht, können sich nicht konzentrieren und vergessen alles. Wenn sie dann noch traurig gestimmt sind, Gelenkschmerzen oder leichtes Fieber haben, reihen sie sich unter die Menschen ein, für die manche Ärzte eine neue Bezeichnung gefunden haben – das *Chronic-Fatigue-Syndrome*.

Die auch bei uns gebräuchliche, aus den Vereinigten Staaten stammende Abkürzung CFS ist neu, die Krankheit jedoch alt: Sie hat der amerikanische Arzt Georges Beard bereits vor über hundert Jahren bei Soldaten des Bürgerkriegs zwischen Nord- und Südstaaten ausgemacht. Auf den Gedanken, ihre Erschöpfung als ein „Nervous-Exhaustion-Syndrom“ zu bezeichnen, ist Beard nicht gekommen. Damals waren die Ursachen ja wenigstens bekannt: Strapazen, Hunger, Wundinfektionen und Seuchen.

Im Jahre 1985 erkrankten erfolgreiche und hart arbeitende junge Männer und Frauen, Urenkel der Bürgerkriegskämpfer, auf einem ganz anderen Schlachtfeld: An der New Yorker Wallstreet oder im kalifornischen Lake Tahoe, dem Wochenendparadies für eilige Urlauber, klagten die Yuppies, die Golden Boys der schnellen Dollarmillion, über

plötzlich auftretende Müdigkeit, geschwollene Lymphdrüsen und Muskelschmerzen. Einen Namen für diese plötzlich auftretenden rätselhaften Störungen haben die Medien rasch gefunden: Yuppie-Grippe oder *Lake Tahoe disease*.

Die amerikanische Gesundheitsbehörde, die Centers for Disease Control (CDC), wurde hellhörig – nicht zuletzt, weil sie eine andere, viel gefährlichere Seuche – Aids – zu spät erkannt hatte. Eine solche Panne sollte sich nicht wiederholen. Eilig wurde deshalb beim CDC eine Spezialabteilung gegründet, die sämtliche verfügbaren Befunde bei den abgeschlafenen und aufgebrachtten Yuppies sichtet. Zunächst galt es den Verdacht zu klären, ob CFS wie Aids übertragbar sein könnte. Ein naheliegender Gedanke, denn wie bei jeder Infektion reagierte auch bei CFS das Immunsystem. Allerdings nicht so einheitlich wie bei einer HIV-Infektion: Mal lag die Zahl der für die Körperabwehr maßgebenden Lymphozyten höher, mal niedriger. Andere bakterielle oder virale Infektionen wie die bei jungen Leuten verbreitete Ansteckung mit dem Epstein-Bar-Virus (Kußfieber) oder sexuell übertragbare Erkrankungen durch Chlamydien oder Candida-Pilze konnten die Mikrobiologen ebenso nachweisen wie Psychiater leichte oder schwere Depressionen. Für die tatsächliche Häufigkeit des neuen Syndroms konnten die Wissenschaftler vom CDC aber nur Schätzungen vorlegen. Daß dabei phantastisch hohe Zahlen genannt wurden, von ein bis zwei

Prozent der amerikanischen Bevölkerung war die Rede, läßt sich mit dem eifrigen Marketing für Forschungsprogramme erklären. Ist die Gefahr groß, fließt mehr Geld. Das war bei Aids so und ist bei CFS nicht anders.

Vor knapp zwei Jahren schwappte die Aufregung über CFS auch zu uns herüber. Eine Reihe von Ärzten, vertraut mit der CFS-Diskussion in England und den Vereinigten Staaten, haben ihre fachliche Unterstützung Selbsthilfegruppen angeboten, die nach amerikanischem Vorbild das neue Syndrom von den deutschen Gesundheitsbehörden als eigenständige Krankheit anerkannt sehen wollen. Bemerkenswerterweise klagten aber bei uns nicht erschöpfte Politiker, Schwerarbeiter oder gestreifte Manager über das Syndrom, sondern die zahlreichen, von vermeintlichen oder tatsächlichen schädlichen Umwelteinflüssen bedrohten Mitbürger. Wie der Düsseldorfer Mediziner Arnold Hilgers glauben sie, daß CFS eine Art von „chemischem Aids“ sei, und fordern deshalb von den Ärzten vorsorglich alle nur möglichen diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen – und von den Krankenkassen die Begleichung der Rechnung.

Das Bonner Gesundheitsministerium, von einigen Ärzten, Patienten und ihrer Kölner Selbsthilfegruppe mit der Forderung nach Anerkennung von CFS als Krankheit gedrängt, hat das getan, was Politiker in solchen Situationen immer tun: Man schuf eine Arbeitsgruppe zu CFS. Die Ärztin und Staatssekretärin Sabine Bergmann-Pohl, für Gesundheit zuständig, hat diese Arbeitsgruppe Ende letzten Jahres eingerichtet. Der Kölner Immunpathologe Gerhard Krüger leitete sie. Unter Mitwirkung deutscher und amerikanischer Spezial-

Pause muß sein. Bei einer Million Bundesbürgern aber will angeblich die Müdigkeit nicht mehr enden. Was den einen als Krankheit gilt, stufen andere als Zipperlein oder „soziokulturelle Störung“ ein

listen wurden nun am 26. August auf einem „CFS-Mini-Workshop“ Leitlinien zur Diagnose des Syndroms diskutiert.

Die Teilnahme des Arztes Rüdiger Fock vom Bonner Gesundheitsministerium an den Beratungen und die bevorstehende Publikation im *Deutschen Ärzteblatt* hat der Expertentagung einen quasi offiziellen Segen beschert. Rüdiger Fock eröffnete das Symposium mit der entscheidenden Frage, ob CFS in Deutschland als Krankheit anerkannt werden soll. Dann müssen nämlich die Krankenkassen für die damit verbundenen Kosten von notwendigen diagnostischen und therapeutischen Verfahren aufkommen. Vorsichtigerweise ließ Fock diese Frage unbeantwortet und forderte lieber die vom Ministerium berufenen Mitglieder der Arbeitsgruppe zu wissenschaftlichem Konsens über CFS auf. Zum Konsens ist es nicht gekommen, nur zu einer „Standortbestimmung über das sogenannte chronische Erschöpfungssyndrom“.

Kein Wunder, denn die Datenlage ist dürrig. Gerhard Krüger hat gemeinsam mit dem Rheumatologen Axel Hoffmann von der Lübecker Medizinischen Universität die Befunde von 107 CFS-Syndromträgern in Deutschland bewertet. Obwohl aus statistischen Gründen die Zahl der Untersuchten viel zu klein ist, ließen es die Teilnehmer am Mini-Symposium nicht am Mut fehlen, die Häufigkeit von CFS-Symptomen und Laborbefunden gleich in satten Prozentsätzen auszudrücken. Danach sind alle 107 CFS-Patienten müde und erschöpft. Die meisten von ihnen (97 Prozent) klagten über neurologische oder psychische Störungen. An trockenen Halsentzündungen, Muskeler Kopfschmerzen, Lymphdrüsenanschwellungen und schwachem Fieber leidet die Hälfte. Herzrasen, Magen- und Darmstörungen oder Allergien treten seltener auf (20 bis 40 Prozent).

Patienten, die neben dem Leitsymptom mindestens noch über fünf weitere der geschilderten Krankheitszeichen klagten, sollen sich nach Vorschlag der Arbeitsgruppe ausgedehnten immunologischen Laboruntersuchungen unterziehen. Die von Krüger und Hoffmann vorgelegten Laborbefunde sind – abgesehen von der kleinen Zahl – auch sonst wenig aussagekräftig. Die Werte für bestimmte Lymphozytengruppen, mit denen beispielsweise eine HIV-Infektion bewiesen werden kann, können beim CFS sowohl erniedrigt wie erhöht auftreten. Und auch die Häufigkeit bestimmter aktiver oder ruhender Erreger ist nicht so groß, daß CFS schon eine Infektionskrankheit genannt werden müßte.

Dem Mainzer Neurologieprofessor Wilfried Nix geht das alles zu weit. Er hat festgestellt, daß die Ermüdung nach einer Infektion mit Coxsackie-Viren, die Darmerkrankungen hervorrufen, keine länger dauernden Störungen der Muskulatur hinterläßt. Auf elektrische Muskelreizung ist die Antwort normal. Werden dagegen Patienten aufgefordert, die Muskeln anzuspannen, dann fehle die Kraft. Wilfried Nix meint, daß die Patienten mit CFS mehr an „soziokulturellen Störungen der Perzeption“ litten als an einer faßbaren, tatsächlichen Erkrankung.

Für die diagnostische Zuordnung altbekannter Symptome wie Schlaflosigkeit, traurige Verstimmung, Muskelschmerzen, erhöhte Temperatur oder Lymphknotenanschwellung soll mit dem neuen Krankheitsbegriff CFS eine weitgreifende und kostspielige Labordiagnostik her.

Die Krankenkassen bleiben gelassen. Ihre Manager erklären hinter vorgehaltener Hand, daß zu Wahlzeiten die Gefälligkeitsangebote von Gesundheitspolitikern nicht zu ernst genommen werden sollten. Nach der Wahl löst sich das chronische Erschöpfungssyndrom wieder auf. Und alle werden wieder munter.

BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT

■
Geschäftszeichen (Bei allen Antworten bitte angeben)

Tel. (0228) 941-3257
oder 941-0

Bonn, 12.01.1995

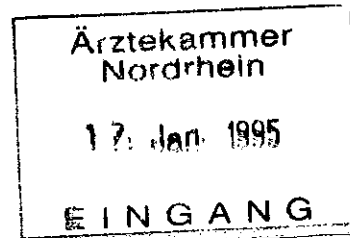
Postanschrift: Bundesministerium für Gesundheit · 53108 Bonn

Fax. (0228) 941-4935

oder 941-4900

Ärztekammer Nordrhein
Postfach 30 01 42

40401 Düsseldorf



Betr.: Chronisches Erschöpfungssyndrom

Bezug: Ihr Schreiben vom 18.10.1994, ■

Sehr geehrte ■,

die Beantwortung Ihres Schreibens vom 18. Oktober 94 hat sich durch ein Kanzleiversehen leider verzögert.

Am 26./27. August 1994 fand in Köln ein Mini-Workshop zur Erörterung der Problematik des CFS statt. Er wurde ausgerichtet von der unabhängigen dem Bundesministerium für Gesundheit aber beratend zur Seite stehenden Experten-Arbeitsgruppe, die sich aus Vertretern unterschiedlicher Disziplinen der Medizin und einer Betroffenen-Selbsthilfegruppe zusammensetzt. Eine Presseerklärung und die Abstracts der dort gehaltenen Vorträge füge ich zu Ihrer Information bei.

Die Experten-Arbeitsgruppe hat bisher einvernehmlich beraten und versucht, in einem ersten Arbeitsschritt CFS zu definieren und Diagnosemöglichkeiten aufzuzeigen. Ein Ergebnis dieser Beratungen ist ein vor kurzem im Deutschen Ärzteblatt erschienener Artikel, von dem ich einen Sonderdruck beifüge.

Derzeit wird der Forschungsbedarf ermittelt. Es ist vorgesehen, daran anschließend Therapievorschläge zu erörtern. Außerdem ist ein "Brainstorming" mit Vertretern der Kostenträger geplant.

Mit freundlichen Gren

Im Auftrag



Pressemitteilung



Nr. 91

26. August 1994

Sperrfrist: 13.00 Uhr

Erste Experten-Arbeitstagung zum chronischen Müdigkeitssyndrom findet in Köln statt

Das chronische Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome, CFS) ist bis zum heutigen Tag eine Krankheit, deren Diagnostik und Therapie noch wenig bekannt sind. Seit Oktober 1993 besteht auf Initiative der Parlamentarischen Staatssekretärin im Bundesministerium für Gesundheit, Dr. Sabine Bergmann-Pohl, eine CFS-Experten-Arbeitsgruppe, die im Rahmen einer ersten Arbeitstagung vom 26.-27.08.1994 eine Standortbestimmung vornimmt.

Das "Chronic Fatigue Syndrome" (CFS, auch benigne myalgische Enzephalomyelitis oder chronisches Erschöpfungssyndrom) zeichnet sich durch eine gesteigerte geistige und körperliche Ermüdbarkeit mit einer 50 %igen Leistungsminderung aus, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten kontinuierlich oder in Phasen ohne erkennbare Besserungstendenz verläuft. Die Häufigkeit des CFS wird aufgrund ausgedehnter Untersuchungen in den USA mit etwa 1 % der Bevölkerung angegeben. Es erkranken bevorzugt Personen in jüngerem und mittlerem Lebensalter, die zuvor aktiv, gesund und ohne psychische Auffälligkeiten waren.

Das Verständnis und die Diagnostik bereiten bis zum heutigen Tage erhebliche Schwierigkeiten, da es sich bei den krankhaften Störungen offenbar nicht um eine Krankheits-Einheit im klassischen Sinne handelt, für die die



Briefanschrift:
Bundesministerium für Gesundheit
Pressereferat
53108 Bonn

Paketanschrift:
Bundesministerium für Gesundheit
Am Propsthof 78a
53121 Bonn

Telefon- und Telefax-Nr.:
Telefon (0228) 941/1300 - 1306
Telefax (0228) 941/4916 + 4995

übliche Regel "eine auslösende Ursache bedingt eine Krankheit" gilt. Nach heutigem Wissensstand geht man davon aus, daß es sich um eine Kombination wechselnder auslösender Ursachen und Cofaktoren handelt. Zu den möglichen auslösenden Ursachen und Cofaktoren gehören unphysiologische psychische und physische Stress-Situationen, Regulationsstörungen des Abwehrsystems und/oder des Hormonhaushalts sowie gewisse infektiöse oder möglicherweise auch toxische Einflüsse.

Die Diagnose eines CFS erfordert eine genaue differentialdiagnostische Abgrenzung von etablierten Krankheiten mit ähnlicher Symptomatik wie z.B. chronische okkulte Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder primäre neuropsychiatrische Krankheiten. Eine allgemeingültige Therapie-Empfehlung ist bisher nicht zu geben; jegliche therapeutischen Überlegungen müssen sich individuell nach den objektiv zu erhebenden Störungen bei den einzelnen Patienten richten. Die Prognose des CFS scheint nach heutigem Kenntnisstand bei Erwachsenen gut, trotz der häufig längeren Dauer und des subjektiv starken Leidens der Erkrankten.

Der Workshop der Arbeitsgruppe dient einer gegenwärtigen Standortbestimmung, an der deutsche und internationale Wissenschaftler verschiedener Fachgebiete zu einem intensiven Meinungsaustausch zusammentreffen. Die Ergebnisse dieser Tagung werden im Anschluß in einer Publikation veröffentlicht werden.

Chronic Fatigue Syndrome – CFS –

Chronisches Erschöpfungssyndrom

Eine Standortbestimmung

Rüdiger R. E. Fock und
Gerhard R. F. Krüeger

Krankhafte Störungen, die heute einem chronischen Erschöpfungssyndrom (vormals auch „chronisches Müdigkeitssyndrom“) zuzuordnen sind, werden bereits seit mehr als 100 Jahren unter verschiedenen Diagnosen berichtet (1, 11): Sie traten sporadisch, endemisch oder auch epidemisch gehäuft auf (Tabelle 1). Das Verständnis und die Diagnostik des CFS bereiten bis zum heutigen Tag erhebliche Schwierigkeiten, da es sich bei den krankhaften Störungen offenbar nicht um eine Krankheitsentität im klassischen Sinne handelt (eine Ursache – eine Krankheit), sondern um unterschiedliche, möglicherweise ätiopathogenetische Konstellationen, die von gleicher Symptomatik gefolgt sind. Entsprechend muß das CFS von anderen etablierten Krankheiten mit ähnlicher Symptomatik abgegrenzt werden. Leider hat die diagnostische und therapeutische Unsicherheit dazu geführt, daß größere Teile der Schulmedizin die Existenz der CFS an sich ablehnten, oder es ohne weitere laborklinische Untersuchungen als psychosomatisch-psychiatrische Störung klassifizieren.

Die im allgemeinen eher ablehnende Haltung der Schulmedizin einerseits sowie die ungezielte Diagnostik einiger Ärzte andererseits veranlaßten die Kostenträger der Krankenversicherung des häufigeren, ihre Unterstützung bei Diagnostik und Therapie zu versagen.

Dies hatte zur Folge, daß Patienten auf eigene Kosten und häufig außerhalb anerkannter diagnosti-

In der englischsprachigen Literatur häufen sich in den letzten Jahren Berichte über ein sogenanntes chronisches Erschöpfungssyndrom (CSF: Chronic Fatigue Syndrome), das sich auch offenbar an nicht völlig überstandene Infekte anschließen kann. In unserem Lande gibt es diesbezüglich nur wenige und in der Fachwelt nicht unumstrittene Berichte. Demgegenüber setzen sich Selbsthilfegruppen nachdrücklich für die Anerkennung des CFS ein. Jetzt hat eine Arbeitsgruppe des Bundesministeriums für Gesundheit Vorschläge erarbeitet zur Diagnostik und Klassifikation des CFS, die hier in der Übersicht wiedergegeben sind.

scher und therapeutischer Maßnahmen in einem hohen Maße versorgt wurden. Nicht selten wandten sich Betroffene aufgrund von Veröffentlichungen mit der Vermutung, ein CFS zu haben, an die Ärzteschaft und ersuchten diese um die ihrer Ansicht nach entsprechende, hilfreiche Therapie.

Um diesem Mißstand abzuhelpfen, berief das Bundesministerium für Gesundheit Ende letzten Jahres eine Expertengruppe zur Aufarbeitung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes, der Darstellung des Wissensdefizites und des sich hieraus ergebenden Forschungsbedarfs. Die hier vorgelegte Übersicht gibt den gegenwärtigen Stand des Wissens über das CFS wieder und stellt einen ersten „Leitfaden“ zur Definition und Diagnose des CFS dar und stellt vorläufige

Empfehlungen zur Therapie zur Diskussion. Es basiert auf eigenen praktischen Erfahrungen von Mitgliedern der Expertengruppe mit dem Krankheitsbild (3). Die erarbeiteten „Richtlinien“ wurden regelmäßig mit entsprechenden Expertengruppen an den Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia/USA (Dr. K. Fukuda) und am National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda, Maryland/USA (Dr. S. Straus) abgestimmt sowie mit Vertretern deutscher und amerikanischer Selbsthilfegruppen diskutiert (E. Uhlisch, CFS Selbsthilfegruppe Bonn, und O. Prewitt, National Chronic Fatigue Syndrome Association, Kansas City/USA).

Definition des CFS

CFS ist eine Krankheit mit gesteigerter geistiger und körperlicher Ermüdbarkeit und Erschöpfbarkeit, die dauernd oder intermittierend seit mindestens sechs Monaten ohne erkennbare Besserungstendenz besteht, mit einer mindest 50prozentigen Leistungsminderung einhergeht und typischerweise zu einem bestimmaren Zeitpunkt begonnen hat. Generell erinnert der Beginn dieser Symptomatik an diejenige eines akuten (grippalen) Infektes. Von Anfang an bestehen jedoch deutliche Unterschiede. Insbesondere beeinträchtigen die Symptome der Infektion den CFS-Patienten zunächst schwerwiegender und die Beschwerden persistieren anschließend über einen deutlich

längeren Zeitraum als bei einem banalen Infekt. Fakultativ können sich während des sich anschließenden Krankheitsverlaufes noch eine Vielzahl weiterer Beschwerden in unterschiedlicher Kombination einstellen. Es liegt nahe zu vermuten, daß diese vielgestaltige Symptomatik, die im Begriff des CFS zusammengefaßt ist, keine einheitliche Ätiologie und Pathogenese hat. Um dazu bald die notwendigen genaueren Kenntnisse zu erhalten, sind derzeit viele Arbeitsgruppen bemüht. Aus diesem Grunde schlagen wir an Stelle einer „Definition“ eher eine „Klassifikation“ vor, wie dies analog zum Beispiel bereits zur Diagnostik kollagenvaskulärer Erkrankungen (beispielsweise ANA Kriterien des Lupus erythematoses) gehandhabt wird. Einen entsprechenden Klassifikationsversuch stellt *Tabelle 2* dar. Er vermeidet, daß beim gegenwärtigen Stand der Kenntnis bestimmte Patienten von den notwendigen Untersuchungen ausgeschlossen werden, insbesondere dann, wenn sie die klassischen CDC-Kriterien des CFS (8) nur teilweise erfüllen.

Diagnostik des CFS

Eine Zusammenstellung der häufigsten Symptome des CFS mit entsprechender Wertung in bezug auf ihre diagnostische Signifikanz (3) findet sich in *Tabelle 3*. Sie wurde erstellt auf der Grundlage einer diagnostischen und differentialdia-

Tabelle 1: Geschichte von Erkrankungen mit CFS-Symptomatik	
1869/1880	Beard: „Nervous Exhaustion“ im amerikanischen Bürgerkrieg Erste ausführliche Publikation des CFS
1934 bis 1957	16 Epidemien von sogenannter „atypischer Poliomyelitis“ in den USA, in England, Australien, Dänemark und in der Schweiz
1948/49	Iceland Disease (Akureyi Disease) nach Fällen von Poliomyelitis
1954/55	Royal free disease, „myalgische Enzephalomyelitis“, „infektiöse mononukleoseartig“ in England, USA, Deutschland
1957 bis 1990	38 ähnliche Epidemien von „myalgischer Enzephalomyelitis“ in England, USA, Australien, Afrika, Island
seit 1985	einzelne oder gehäufte Fälle von „Chronic Fatigue Syndrome, CFS“ („Lake Tahoe disease“, „Yuppie flu“) in USA, Deutschland, England, Australien, Italien, Niederlande u. a. Endemieartiges Auftreten von CFS bei Kindern in New York. Verdacht auf chronischen persistierenden Epstein-Barr-Virus- oder Herpesvirus-6-Infekt.

gnostischen Wertung von Symptomen und Laborparametern in einer longitudinalen Studie an 226 Patienten aus Deutschland und aus den USA mit Beobachtungszeiten von 10 Monaten bis zu 7,5 Jahren.

Bei Verdacht auf das CFS ist eine Reihe von Erkrankungen auszuschließen. Damit verbundenen differentialdiagnostischen Überlegungen kommt besondere Bedeutung zu, da das CFS nur als Ausschlußdiagnose diagnostiziert werden soll. Eine Vielzahl von Erkrankungen geht nämlich mit ähnlicher Symptomatik einher, sie unterscheiden sich jedoch häufig vom CFS durch eine

geringere Persistenz der „CFS-Symptomatik“ oder durch eine andere Konstellation von Einzelsymptomen und Laborparametern. *Tabelle 4* zeigt eine Zusammenstellung entsprechender differentialdiagnostisch auszuschließender Erkrankungen.

Das weitere diagnostische Vorgehen zum CFS muß in Form gezielter Indikationen erfolgen, die von der jeweiligen Symptomatik vorgegeben sind. Eine ungerichtete „Breitendiagnostik“ trägt nicht zur Aufklärung bei und ist – würde man bei verschiedenen anderen Erkrankungen auch so verfahren – medizinisch unangebracht und wirtschaftlich nicht vertretbar.

Die Sicherung der Diagnose geht mit der Suche nach der Ätiologie einher, die erst ermöglicht, zielgerichtet therapeutische Möglichkeiten anzubieten. Da viele Symptome des CFS subjektive Einschätzungen darstellen, ist es wichtig, die Symptome zu objektivieren und zu quantifizieren, die einem solchen Verfahren zugänglich sind. Dazu zählen Laborparameter, die gehäuft beim CFS Auffälligkeiten aufweisen und Hinweise auf eine Funktionsstörung des Immunsystems geben oder dem Nachweis einer Infektion dienen. Eine Anregung zu

Tabelle 2: Klassifikation des CFS	
I.	Primäres CFS entsprechend gegenwärtiger BMG-Kriterien
Ia	Post- oder parainfektiöses CFS (PICFS)
Ib	ohne nachweisbare Infektion, i. e. sogenanntes nicht infektiöses CFS (NICFS)
II.	Patienten, die einige Kriterien des CFS erfüllen und keine andere nachweisbare Grunderkrankung haben, i. e. unklassifiziertes CFS (UKCFS)
III.	Patienten, die die CFS-Kriterien erfüllen, doch in der Anamnese andere „definierte Defekte“ aufweisen (sekundäres CFS)
IIIa	CFS nach Primärer Psychiatrischer Erkrankung (PPCFS)
IIIb	CFS nach Primärer Definierter physischer Erkrankung (PDCFS) (zum Beispiel nach Tumor und Chemotherapie)

derartigem diagnostischen Vorgehen findet sich in *Tabelle 5*. Hinzuzufügen ist, daß erfahrungsgemäß serologische Befunde nicht selten fehlinterpretiert werden, da dem Mikrobiologen die Klinik des Falles häufig nicht bekannt und dem Kliniker die Aussagekraft der serologischen Daten nicht vertraut ist. Entsprechend ist die Beurteilung der Werte in Hinsicht auf eventuelle Zusammenhänge mit dem CFS nur in enger Zusammenarbeit zwischen Kliniker, Mikrobiologen und Immunologen empfehlenswert. Je nach Symptomatik sollte dies durch eine neuropsychiatrische Konsultation ergänzt werden. Dabei wird ein zweistufiges Vorgehen empfohlen:

a) Ausschluß einer primären psychiatrischen Ursache des „CFS“ und

b) strukturierte psychosomatische Interviews zur Erfassung der sozialen und persönlichen Lebensumstände, die gegebenenfalls den Krankheitsverlauf mitbeeinflussen können. Vorschläge zu einem standardisierten diagnostischen Vorgehen mit Erstellung von Befunderhe-

Tabelle 3: Symptome des CFS und ihre Signifikanz			
Symptom	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Genauigkeit
Plötzlicher Beginn	67,7	91,1	81,9
Halsschmerzen	66,7	96,1	81,4
Depression	68,7	85,8	77,3
Konzentrationsstörungen	74,8	68,5	71,7
Lymphknotenschwellungen	54,6	88,2	71,4
Temperaturabweichungen	58,6	83,5	71,0
Vergeßlichkeit	43,4	94,5	69,0
Erschöpfbarkeit	100,0	26,0	63,0
Angst	31,3	92,9	62,1
Husten	47,5	71,7	59,6
Kopfschmerz	65,7	50,4	58,1
Skotome	18,2	96,9	57,5
Denkschwäche	17,2	95,3	56,2
Müdigkeit	79,8	26,0	52,9
Allgemeine Muskelschwäche	22,2	82,7	52,5
Myalgien	68,7	31,5	50,1
Schlafstörungen	61,6	33,1	47,4
Empfindungsstörungen	30,3	57,5	43,9
Morgensteifigkeit	23,2	57,5	40,3
Gelenkschmerzen	51,5	15,0	33,2

bungsbögen werden derzeit von der Arbeitsgruppe des BMG erstellt und werden in einer in der Vorbereitung befindlichen Monographie publiziert (3).

Diskussion

Auch bei Anwendung eines wie oben beschriebenen standardisierten Vorgehens kann es bei der Diagnose eines CFS zu erheblichen Schwierigkeiten kommen, die nicht zuletzt aus der uneinheitlichen Ausprägung der Symptome und aus dem wechselhaften Verlauf des Krankheitsbildes entstehen. Es sind persistierende Formen des CFS bekannt, ebenso wie unregelmäßig oder regelmäßig in kürzeren Abständen rezidivierende Verläufe (9). Stabilstes symptomatisches Element sind dabei die eher subjektiven Symptome (*Tabelle 3*), die von der amerikanischen Expertengruppe am CDC zur Stellung der Diagnose empfohlen werden (5). Sie benutzen Haupt- und Nebensymptome, die, kommen sie in einer bestimmten und definierten Kombination vor, zur Diagnose des CFS berechtigen. Diese Vorgehensweise wird von uns modifiziert, da unseres Erachtens zur diagnostischen Sicherung einer Diagnose objektiv reproduzierbare Symptome gehören müssen. Dies betrifft auch eines der häufigsten Symptome, „Depression“, das objektivierbare Folge des CFS sein kann oder Zeichen einer

Tabelle 4: Differentialdiagnostisch vom CFS auszuschließende Erkrankungen
1. Maligne Tumoren
2. Autoimmun- und andere granulomatöse Erkrankungen (Kollagenosen, systemische Vaskulitiden, Sarkoidose)
3. Hämatologische Grunderkrankungen
4. Lokalisierte oder systemische Infektionen (okkult, subakut, chronisch) okkulte Abszesse, Endokarditis, Osteomyelitis, Borreliose, Tuberkulose Pilzinfektionen: Aspergillose, Candidiasis, Cryptokokkose Parasitäre Erkrankungen: Toxoplasmose, Amöbiasis, Lambliasis, Helminthiasis
5. HIV-bedingte Krankheitsbilder
6. Primär psychiatrisch bedingte Krankheitsbilder (Psychose, Schizophrenie)
7. Neuromuskuläre Erkrankungen (Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, entzündliche oder metabolische Myopathien)
8. Endokrine Erkrankungen (Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Addisonsche Erkrankung, Cushing Syndrom, Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom)
9. Stoffwechsel- und Elektrolytveränderungen (absolute oder funktionelle Hypovitaminose [Vitamin-D-Mangel], Selenmangel und anderes)
10. Drogen- und Medikamentenabhängigkeit (Alkoholismus, Schmerzmittelabusus, Tranquilizer und andere Substanzender BMVV)

primären psychiatrischen Erkrankung (7). Es wird entsprechend von Fall zu Fall zu entscheiden sein, ob, welche und wie häufig Untersuchungen wiederholt werden müssen. Dabei ist selbstverständlich der „Kostengesichtspunkt“ nicht außer acht zu lassen und die Signifikanz der zu erwartenden Ergebnisse für eine Therapieplanung in Erwägung zu ziehen.

Unter der Voraussetzung einer standardisierten Diagnostik mit reproduzierbaren Ergebnissen scheint das CFS heute in der Bundesrepublik und in den USA – vorsichtig geschätzt – bei etwa 1 Prozent der erwachsenen Bevölkerung aufzutreten. Mit abnehmendem Alter in der Jugend scheint auch die Prävalenz zu sinken. Nicht selten geben die Patienten an, vorher an einer Art Infekt gelitten zu haben (wie zum Beispiel infektiöser Mononukleose oder grippalem Infekt) und/oder einer besonderen (physischen oder psychischen) Stresssituation ausgesetzt gewesen zu sein. Die Prognose ist in der Regel gut bis auf eine im Einzelfall mögliche Suizid-tendenz bei schwer Depressiven. Da per definitionem beim CFS eine Minderung der täglichen Aktivitäten von mindestens 50 Prozent (möglichst objektiv reproduzierbar; siehe Ref. 2) vorliegt, liegt eine im Einzelfall abzuschätzende Minderung der Erwerbsfähigkeit vor. Ihre Dauer ist nicht sicher voraussagbar, da Krankheitsverläufe von einem bis zu vielen Jahren bekannt sind (11). Bei an CFS erkrankten Kindern mit neuropsychologischen Auffälligkeiten sind bleibende Defekte der geistigen Leistungen beschrieben worden (11).

Grundlage jeder effektiven Therapie ist die Kenntnis der Ätiologie und Pathogenese einer Erkrankung. Nach allem, was heute bekannt ist, hat das CFS keine einheitliche Ätiologie und Pathogenese. Es handelt sich offenbar eher um ein vielschichtiges Krankheitsbild (Syndrom), wobei unterschiedliche auslösende und adjuvante Mechanismen zur gleichen Symptomatik führen. Die Symptomatik ist – wie zuvor erwähnt – grundsätzlich mit der eines Infektes vergleichbar,

Inhalte des Voranfrage- und Diagnosesystems Vorgehen	
A) Eingangsdiagnostik	
1. Standardisierte Anamnese	
2. Routinemäßige physische Eingangsuntersuchung	
B) Weiterführende Untersuchungen	
3. Klinische Chemie: BSG, gesicherte Eiweiß- und Elektrophorese, Glukose, Natrium, Kalium, Kalzium, Phosphor, Eisen, Magnesium, Selen, Zinn, Ferritin, SGPT, yGT, CK, Harnstoff, Kreatinin	
4. Hämatologie: Gesamtblutbild und Differentialblutbild	
5. Immunologie: Multitest Merieux, Immunglobuline (IgG, IgM, IgA), CRP, Autoantikörper (ANA, ENA, anti-Schilddrüse)	
6. Endokrinologie: Plasma 1,25 Dihydroxy-Vitamin D3, TSH	
7. Serologie: EBV-IgG-anti-EA, EBNA, HHV-6-IgG, CMV-IgG, IgM, Borrelia burgdorferi (je nach Anamnese auch HIV-1,2)	
C) Zusatzuntersuchungen nach gezielter Indikation	
1. Leitsymptom: Myalgie/Arthralgie Rheumatologische und neurologische Diagnostik: RF, CIC (standardisiert, Clq-Bindung), CK, IgE Autoantikörper: ssDNA, dsDNA, nRNP, Histon, SS-A, SS-B, Sm, ANCA, ASMA Infektionsserologie: Borrelien, Chlamydien, Campylobacter, Yersinien, Enteroviren, Parvoviren (Kinder/Jugendliche: Adenoviren, Rubella, Mumps) (gegebenenfalls EMG, Muskelbiopsie)	
2. Leitsymptom: Neuropsychiatrische Störungen Ergänzendes neurologisch-psychiatrisches Konsil einschließlich Diagnostik von Multiple Sklerose und endogenen Psychosen, Entwicklungsstörungen bei Kindern und Jugendlichen, Liquorserologie, Vitamin-B-Stoffwechsel (B1, B6, B12), bei neurologischer Symptomatik gegebenenfalls Serologie: Coxsackie, VZV, Masern, Mumps, Röteln, Borrelia burgdorferi, Lues, Toxoplasmose, HIV (Alter und Anamnese als Indikator berücksichtigen)	
3. Leitsymptom: Kardiale Beschwerden Internistisch-kardiologisches Konsil, CK (spezifisch und unspezifisch), Serologie (bei klinischen Entzündungszeichen): Coxsackie, Echovirus, Adenovirus, Borrelia burgdorferi)	
4. Leitsymptom: Gastrointestinale Störungen Internistisch-gastroenterologisches Konsil, Vitamin B12/Folsäurestoffwechsel, Hepatitisserologie, Serologie (nur gezielt entsprechend Symptomatik): Adenoviren, Rotaviren, Yersinien, Campylobacter (je nach Anamnese: Salmonellen, Shigellen, Brucellen) gegebenenfalls Stuhluntersuchungen: Parasiteneier, Amöben, Toxocara	
5. Leitsymptom: Exantheme Serologie: Parvoviren, Borrelien (gegebenenfalls HIV, Lues), je nach Alter und Aspekt, Masern, Röteln, VZV, gegebenenfalls dermatologisches Konsil oder rheumatologische Diagnostik	
6. Leitsymptom: Lymphadenopathie Zusätzlich Serologie: Toxoplasmose, Yersinien, HIV, je nach Alter, Masern, Röteln, Adenoviren (Biopsie nur nach sehr gezielter Indikation, insbesondere zum Abschluß maligner Erkrankungen, Sarkoidose und Tuberkulose)	
7. Leitsymptom: Respiratorisch Symptome Röntgen-Thorax, gegebenenfalls Sputumzytologie, gegebenenfalls Lungenfunktion, je nach Röntgen- und Blutbefund (Leukozytose, Art?), zusätzliche Serologie: Chlamydien, Mycoplasmen, Legionellen, Aspergillus (auch allergische Aspergillose), Adenoviren, RSV, Coxsackie, Influenza, Parainfluenza, Toxocara	
8. Leitsymptom: Abwehrschwäche/Allergie Lymphozytentypisierung: CD3, CD2/CD26, CD8, CD4/CD29, CD16/CD56, CD20, Lymphozytenstimulationstest, IgE und Immunglobulin-Subklassenbestimmung, Komplement CH50, AP50, NK-Zell-Funktionstest, Prick-Test (Kinder)	

obgleich Schwere und vor allem Dauer beim CFS ungewöhnlich stark ausgeprägt sind. Die Suche nach möglichen Infekten ist meist wenig erfolgreich, sieht man von den häufigen Fehlinterpretationen einmaliger serologischer Untersuchungen ab. Wenn Erreger nachgewiesen werden können, handelt es sich häufig um Keime, die entweder in Form latenter Virusinfektionen oder als Saprophyten zu unserer natürlichen Umgebung gehören. Führen diese Organismen zu einer Erkrankung, so liegt quasi per definitionem eine gewisse Schwäche der körpereigenen Abwehr vor, die es opportunistischen Erregern gestattet, sich unkontrolliert zu vermehren oder es Viren ermöglicht, nach spontaner Reaktivierung über längere Zeit aktiv zu bleiben. Allerdings bleibt häufig die Suche nach präzisen Immundefekten erfolglos. Bei einzelnen Patienten sind Störungen der Lymphozytenstimulierbarkeit beschrieben; Immunglobulin-Subklassendefizienzen oder – weitaus am häufigsten – quantitative oder funktionelle Defekte der natürlichen Killerzellen.

In letzter Zeit wird vermehrt der Interaktion zwischen Psyche und dem Immunsystem Beachtung geschenkt und für eine ätiologische Erklärung des CFS genutzt. Anamnestic finden sich nämlich bei einigen Patienten wiederholt Hinweise auf ungewöhnliche (psychische oder physische) Stressituationen vor Ausbruch der Erkrankung. Insbesondere in der amerikanischen wissenschaftlichen Literatur gibt es zahlreiche Veröffentlichungen über definierbare und meßbare Einschränkungen der Immunkompetenz bei abnormem Stress (6, 16).

Zwischengeschaltet als Mittler bei derartigen Stressreaktionen ist das Endokrinium (Zwischenhirn-Hypophyse-Nebenniere/Schilddrüse/Gonaden).

Als Arbeitshypothese ergibt sich hieraus für die Pathogenese des CFS, daß es sich wahrscheinlich um eine Störung der komplexen Regulation des psychoneuro-endokrinen-immunologischen Netzwerkes handelt. Die diffizile Regulation dieses Systems kann offenbar durch

verschiedene Einflüsse aus der Balance gebracht werden (initialer Infekt, initialer psychischer Stress, initialer Immundefekt, endokrine Störungen, Vitamin- oder Spurenelementmangel, chronische Intoxikation) und dann in die Symptomatik des CFS „hineingleiten“. Detaillierter wird auf die Pathogenese in der späteren Publikation eingegangen (3).

Die Therapie des CFS muß entsprechend der Variabilität der der Krankheit zugrundeliegenden meßbaren Veränderungen gestaltet werden. Die zu klärende Frage ist, ob eine medikamentöse Therapie im Einzelfall überhaupt angezeigt ist oder nicht sogar schädlich sein kann. Eine medikamentöse Behandlung ohne meßbare pathologische Parameter wird nur schwer begründbar sein, zumal auch eine Erfolgskontrolle fehlen würde. Eine verständnisvolle psychologische/psychosomatische Führung der Patienten erscheint hier angeraten, gegebenenfalls im Verein mit autogenem Training oder verwandten Maßnahmen.

Nachweisbare Mangelzustände (Vitamine, Hormone, Spurenelemente) sollten ausgeglichen werden und eventuelle chronisch toxische Einflüsse (beispielsweise Alkohol, Nikotin) vermieden werden. Insgesamt ist es schwierig bis unmöglich, zu gegebener Zeit eindeutige Therapieempfehlungen für das CFS zu machen, zumal kaum kontrollierte Studien hierzu vorliegen oder das ausgewertete Patientengut recht heterogen und nicht immer eindeutig dem CFS zuzuordnen war. Gewisse Erfolge wurden zum Teil mit unspezifischen Immunstimulanzien erzielt wie zum Beispiel Echinacin, Thymopentin und anderen.

Nur etwa 10 Prozent der so behandelten Patienten zeigten jedoch objektiv nachvollziehbare Besserungen ihrer Immunantwort, während etwa 25 Prozent subjektiv Besserungen ihres Befindens angaben. Andere Maßnahmen wie Ozontherapie, Behandlung mit ionischem Sauerstoff, verschiedene roborierende und immunstimulatorische Pflanzenextrakte blieben ohne objektivierbaren Erfolg. Therapeuti-

sche Ansätze zur Verbesserung der Immunreaktivität von CFS-Patienten mit Ampligen (eine synthetische „mismatched“ doppelsträngige RNA: Poly [I]: Poly [C12U]) oder mit Transferfaktor zeigten einzelne erfolgversprechende Resultate, doch stehen größere klinische Studien noch aus (14). Die Verwendung von Immun-Transferfaktor, wenn als erfolgreich erwiesen, hätte gleichzeitig gewisse antivirale Effekte. Patienten mit erheblichen psychischen Problemen zeigten häufig symptomatische Besserungen unter der Therapie mit trizyklischen Antidepressiva oder Benzodiazepinen. Obgleich eine derartige Behandlung symptomatisch ist, könnte hierdurch theoretisch auch ein zentraler immunsuppressiver Effekt vermindert werden.

Die Behandlung mit i.v. Gammaglobulin ist in der Literatur umstritten.

Wenn allerdings Präparate verwandt werden, die Komplement binden, können zum Teil offenbar positive Ergebnisse erwartet werden (4, 12).

Die regelmäßige Anwendung dieser Behandlung ist nicht nur durch die hohen Kosten eingeschränkt; sie ist auch nur zu rechtfertigen, wenn bei den Patienten entsprechende Immundefekte (Immunglobulinmangel, Immunglobulin-Subklassendefekte, zirkulierende Immunkomplexe, pathologische Lymphozytenstimulation oder Hauttests) bestehen und sich unter der Behandlung bessern, oder wenn persistierende bakterielle oder virale Infekte sicher (das heißt nicht ausschließlich serologisch oder nur bei signifikanten Titerbewegungen!) nachgewiesen sind.

Eine Behandlung persistierender Virusinfekte mit Virostatika und/oder Interferon – wie bei anderen Erkrankungen offenbar erfolgreich – hat beim CFS bisher keine überzeugenden Ergebnisse erbracht. Vor einer entsprechenden Therapieerwägung sollte wegen möglicher toxischer Nebenwirkungen eine kritische Indikationsstellung erfolgen. Abschließend sei für weitere Informationen noch auf die äußerst zahlreichen hilfreichen

Schriften der amerikanischen und englischen Gesundheitsbehörde zum CFS hingewiesen (2, 13).

Der Redaktion danken wir
von den Mitgliedern
der Arbeitsgruppe CFS am
Bundesgesundheitsministerium
Prof. Dr. med. Wilfried A. Nix
Klinik und Poliklinik für Neuro-
logie der Universität Mainz
Dr. med. Axel Hoffmann, Rheu-
matiklinik Bad Bramstedt, Medi-
zinsche Hochschule Lüneburg
Priv.-Doz. Dr. med. Hermann
Heldmeier, Freie Universität
Berlin
Elke Ullrich, CFS-Selbsthilfe-
Gruppe Bonn
Dr. med. Stephan Hohenschild,
Pädiatrische Klinik für Kinder-
heilkunde der Universität Ulm
Dr. med. Rüdiger R. E. Fock,
Bundesgesundheitsministerium
Rudolf Pohl, Bundesgesund-
heitsministerium
Prof. Dr. med. Gerhard R. E.
Krüger, Institut für Pathologie
der Universität zu Köln

Anschrift für die Verfasser:

Dr. med. Rüdiger R. E. Fock
Bundesministerium
für Gesundheit
Koblenzer Straße 63/65
53108 Bonn

Literatur

1. Beard GM: A practical treatise on nervous exhaustion. New York: Wood, 1880
2. CDN/NCID: The Facts about Chronic Fatigue Syndrome. US Dept of Health & Human Services, Public Health System, Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, Georgia 30333 USA, 1993
3. Chronic Fatigue Syndrome (sogenanntes chronisches Müdigkeitssyndrom): Bericht eines Workshops. August 1994 (in Vorbereitung)
4. Dwyer JM, Lloyd AR, Hickie IB, Wakefield D, Boughton CR: The response of patients with chronic fatigue syndrome to intravenously administered gammaglobulin. In: Imbach P: Immunotherapy with intravenous immunoglobulins. London: Academic Press: 1991; 377-386
5. Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al: Chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. N Engl J Med 1994 (im Druck)
6. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK: Modulation of the cellular immune response by stress. Clin Immunol Newsletter 1991; 11: 101-105
7. Hickie I, Lloyd A, Wakefield D, Parker G: The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. Brit J Psychiat 1990; 156: 534-540
8. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al: Chronic fatigue syndrome: a working case definition. Ann Int Med 1988; 108: 387-389
9. Jenkins R, Mowbray J: Post-viral fatigue syndrome. Chichester: Wiley J, 1992
10. Krueger E, Krueger GRF: How does the subjective experience of stress relate to the breakdown of the human immune system. In Vivo 1991; 5: 207-216
11. Levine P, Krueger GRF: The post-infectious chronic fatigue syndrome. In: Ablashi DV et al: Epstein-Barr Virus and Human Disease 1988. Clifton NJ: Humana Press, 1989; 405-438 (deutsche Zusammenfassung: Krueger GRF: Das postinfektiöse chronische Müdigkeitssyndrom. AIDS-Forsch 1990; 5: 242-247)
12. Nydegger UE: Hypothetic and established action mechanisms of therapy with immunoglobulin. In: Imbach P: Immunotherapy with intravenous immunoglobulin. London: Academic Press 1991; 27-36
13. Shepherd C: Guidelines for the Care of Patients. Medical Advisor, ME Association, Stanhope House, High Street, Stanfora le Hope, Essex SS17, 0OH, England
14. Strayer DR, Carter WA, Brodsky I, Cheney P, Peterson D, Salvato P, Thompson C, Loveless M, Shapiro DE, Lsasser W, Gillespie DH: A controlled clinical trial with specifically configured RNA drug, poly(I):poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. Clin Infect Dis 1994; 18 (im Druck)

CFS MINI-WORKSHOP KOELN

26.-27.August 1994

Organized by the CFS Expert Advisory Group to the
Federal Health Ministry of Germany

S U M M A R I E S

Editors

*A. Hoffmann, G.R.F.Krueger, R.R.E. Fock and
G.Marshall*

CHRONIC FATIGUE SYNDROME: A REVIEW OF CLINICAL DATA FROM 107 CASES

An IIP Study



GERHARD RF KRUEGER, AXEL HOFFMANN
ANNA DOROTHEA HOECK, DHARAM V ABLASHI,
JAMES E WHITMAN

University of Texas in Houston, Georgetown University in
Washington DC, University of Cologne, FRG, and
ABI Advanced Biotechnology Inc.

ABSTRACT

One hundred and seven patients with clinical "CFS" were investigated between 7 and 76 years old (medium age 41.8 yrs.). Sixty patients were female and 47 were male (F&M ratio 1.27:1). Follow-up periods lasted from 10 months to 7 1/2 years.

One patient was diagnosed to have eosinophilic myalgia syndrome, 6 patients had vitamin D3 (solatriol) deficiency, and symptoms recided after replacement therapy. Of the remaining 100 patients, 4 had previous psychiatric episodes. In 67-83% of the CFS patients, there was evidence of persistent active or recurrent infection, most frequently by HHV-6 (38.6%), EBV (19.6%), less frequently by HSV, chlamydia, campylobacter, coxsackie, CMV, yersinia and candida. In 46 - 66% of the patients there was some kind of immune deficiency including decreased lymphocyte stimulation (PHA/ConA 46%), low NK cell levels (35%), low CD4/CD8 cell ratios (21%) and others. In 14 - 21% of the patients had signs and symptoms of active infections, allergies or autoimmune disorders including increase in sTNFa levels (41%), increase in haptoglobin (23.5%), increase in B lymphocytes (25%), positive RF tests (21.3%), positive CRP (19.4%), elevated IgE levels (14.3%) and others. Patients with certain allergic or autoimmune reactions generally also had indications of infection. Thus there were 6.4% to 23.4% of CFS patients without identified pathogenesis so far. In essence, our data confirm Demitrak's concept of CFS, namely that there is no unitary etiologic event leading to the disease CFS, but that there are several diverse and partially coinciding events which share pathophysiologic pathways and finally result in the clinical syndrome called CFS.

Chronic fatigue Syndrome in rheumatic diseases:

Dr. A. Hoffmann 1; B. Kröger 1,2; S.J. Albig 3; G.R.F. Krueger 2

1 University of Luebeck
Departement of Rheumatology
Oskar Alexander Strasse 26

24572 Bad Bramstedt

2 University of Cologne
Devision of Immunopathology
Josef-Stelzmann Strasse 9

50924 Köln

3 University of Málaga
Departement of General Pathology
Campus Teatinos

29045 Málaga

The complaint of fatigue in rheumatic diseases:

In the different forms of rheumatic diseases the complaint of fatigue is very frequent. Their exist non data never in arthrits, never in collagen vascular diseases never in primary and secondary vasculitis. Their exist some analysis in SLE-patients and fibromyalgia patients but not in general.

The aim of this study is to show the overlap symptoms of fatigue in rheumatic diseases and in chronic fatigue syndrome, to differenciate them and to analyse them. This everytime from the look of arthralgia and myalgia as the leading complaint. Other guidelining symptoms were not demonstrated but the way of differentiation and analysis is the same.

DIAGNOSTIC APPROACH IN CARDINAL SYMPTOMS:

Myalgia and Arthralgia

ADDITIONAL DIAGNOSTICAL TESTS:

- RF, CIC (STANDARIZED, C1Q-BINDING), CPK, IGE
- AUTOANTIBODIES: SSDNA, DSDNA, NRNP, HISTONE-AB, SS-A, SS-B, SM, C/PANCA, ASMA
- SEROLOGIC TESTS: BORRELLIA, CHLAMYDIA, CAMPYLOBACTER, YERSINIA, ENTEROVIRUS, PARVOVIRUS
[ADOLESCENT OR CHILD: ADENOVIRUS, RUBELLA, MUMPS]
- EMG
- MUSCLE BIOPSY

Störungen der Muskelfunktion beim Chronic Fatigue Syndrom

Univ.-Prof. Dr. Wilfred A. Nix, Neurologische Klinik, Unikliniken, Langenbeckstr. 1, 55101 Mainz

Eines der Kernsymptome des Chronic Fatigue Syndroms (CFS) und einer seiner Untergruppen, der Fibromyalgie, ist die Angabe von schneller Erschöpflichkeit in der Muskulatur, von ausgeprägten Muskelschwächen, sowie Muskelschmerzen mit meist muskelkaterartigem Charakter.

Erste Untersuchungen an der Muskulatur von einzelnen Patienten brachten zunächst eine Vielzahl von auffälligen Ergebnissen. Bei dem Studium größerer Patientenzahlen ließ sich die anfänglich pathologisch bewerteten Befunde jedoch nicht reproduzieren.

Dazu zählte der Nachweis von Muskelfaseruntergängen im Muskel, der Verdacht auf einen gestörten Muskelstoffwechsel mit Übersäuerung sowie der Nachweis von Partikeln, die auf eine Virusinfektion des Muskels schließen lassen können. Bei etlichen Patienten fanden sich elektromyographisch Hinweise auf eine Störung der Signalübermittlung vom Nerven auf den Muskel. Dies galt lange als Hinweis auf eine Schädigung des Nerv-Muskelapparates.

Nach viralen Infektionen, insbesondere mit Coxsackie-Viren können solche Erscheinungen auftreten, ebenso die Symptomatik eines CFS. Diese Übertragungsstörung normalisiert sich jedoch immer nach etwa 6 Monaten und verursacht auch keine deutlichen Ermüdungszustände. So fanden eigene Untersuchungen keine Änderungen der Signalübermittlung, wie jetzt auch durch andere Studien bestätigt. Finden sich also Veränderungen bei solchen Untersuchungen, ist eine weitere Abklärung unbedingt notwendig. Es liegt dann möglicherweise ein postinfektiöses CFS vor oder eine andere genau abzuklärende neuromuskuläre Erkrankung.

Ein weiterer auffälliger Befund war die Mitteilung von schnellen Ermüdungsercheinungen bei Belastungstests an der Muskulatur. In eigenen Untersuchungsreihen wurden solche Situationen studiert. Unwillkürliche Muskelkontraktionen wurden durch elektrische Reizung des Nerven ausgelöst, als Ergebnis stellte sich keine Ermüdung ein. Interessant ist jedoch, daß CSF-Patienten nach der Aufforderung die Muskulatur maximal zu kontrahieren, weniger Kraft entfalten im Gegensatz, zu der möglichen Muskelleistung nach unwillkürlicher Muskelaktivierung durch elektrische Reizung.

Die Aufklärung dieses Phänomens bedarf weiterer Untersuchung. Es scheint möglich, daß CSF Patienten an einer eingeschränkten Möglichkeit leiden, das Ausmaß ihrer Kraftentfaltung richtig zu bewerten. Eine solche zentrale Verarbeitungsstörung ist derzeit wahrscheinlicher als das Vorliegen der Schädigung an Nerv und Muskel.

CHRONIC FATIGUE SYNDROME AND VIRAL INFECTIONS

Peter White MD

Department of Psychological Medicine

Medical College of Saint Bartholomew's Hospital, London

ABSTRACT

There are few consistent associations between persistent viral infections and CFS. More reliable data suggests an association between certain viral infections and consequent fatigue. Examples include the Epstein - Barr Virus (EBV), hepatitis and viral meningitis.

This presentation will give data about EBV in particular.

We do not know what maintains fatigue after a viral infection. Soon after onset, immunological factors may be important, with cytokines being possibly implicated. Maintaining factors in more chronic fatigue include physical deconditioning sleep disturbance, psychological factors and psychiatric disorders.

Das "Chronische Erschöpfungssyndrom"
(CFS, Chronic Fatigue Syndrome)

Vortrag anlässlich des CFS-Mini-Workshop vom 26. - 27.
August 1994 in Köln; CFS-Arbeitsgruppe des BMG

Seit Anfang/Mitte der 80er Jahre stellten sich in unserer
nervenärztlichen Praxis zunehmend häufiger Patienten vor mit
Symptomen im Sinne eines "Chronischen Erschöpfungssyndroms".

Vorab durchgeführte eingehende internmedizinische Unter-
suchungen hatten die Beschwerden der betroffenen Patienten
nicht erklären können.

Die anfängliche Annahme, daß die Beschwerden dieser Patienten
Ausdruck einer endogenen (sogenannten larvierten bzw.
somatisierten) Depression seien, erwies sich zumeist als
falsch.

Die Gabe üblicher (z. B. trizyklischer) Thymoleptika führte in
der Regel zu keiner Befundbesserung.

Bei den meisten der von uns untersuchten Patienten mit
"Chronischem Erschöpfungssyndrom" war anamnestisch und labor-
chemisch eine Belastung durch Biozide zumeist in Form von Holz-
schutzmitteln bzw. Pflanzenschutzmitteln nachweisbar,
(z. B. Pentachlorophenol, Lindan).

Entzündliche Erkrankungen des Zentralnervensystems im Sinne
einer Encephalomyelitis disseminata, im Sinne einer Zoonose u.
ä. wurden kernspintomographisch bzw. laborchemisch
ausgeschlossen.

2

Auffällig war für uns weiterhin, daß bei den Patienten mit "Chronischem Erschöpfungssyndrom" als Folge einer Belastung durch Biozide/Lösemittel sich sehr häufig auch eine Symptomatik im Sinne einer "Vielfachen Chemikalienunverträglichkeit" bzw. "Multiple Chemical Sensitivity (MCS)" ausbildete.

Die scheinbare Übereinstimmung der Beschwerden bei "Chronischem Erschöpfungssyndrom" (meist ungeklärter Genese) mit den Symptomen einer endogenen (larvierten) Depression hatten sehr häufig zu einer "Psychiatisierung" der Patienten geführt. Die Patienten wurden in der Folge dann (meist ohne Erfolg) mit Psychopharmaka bzw. psychotherapeutisch behandelt.

Die differentialdiagnostische Zuordnung von Patienten mit "Chronischem Erschöpfungssyndrom" kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten und umfangreiche diagnostische Maßnahmen erforderlich machen.

Wir selbst haben in unserer Praxis bei Patienten mit "Chronischem Erschöpfungssyndrom" bzw. als Folge einer Belastung durch Biozide bzw. Lösemittel gehäuft eine (autonome) Polyneuropathie sowie eine angiopathische Reaktion gefunden.

Bei Patienten mit "Chronischem Erschöpfungssyndrom" die über kognitive Funktionsstörungen klagten war gehäuft auch die sogenannte P-300-Latenz verzögert.

Um das "Chronische Erschöpfungssyndrom" von einem Krankheitsbild nach Belastung durch Biozide bzw. Lösemittel oder aber von Erkrankungen psychiatrischer/psychosomatischer Genese abgrenzen zu können, wurde von seiten der Kassenärztlichen Vereinigung Schleswig-Holstein in Zusammenarbeit mit den Krankenkassen in Schleswig-Holstein am Fachkrankenhaus Nordfriesland in Bredstedt eine "Neurotoxische Ambulanz" eröffnet.

Dort können Patienten mit "Chronischem Erschöpfungssyndrom" sich auf Kosten ihrer Krankenkasse ambulant untersuchen lassen.

.....
(Dr. med. K. Lohmann)

Einleitung:

Seit mehreren Jahren setzen sich gemeinsam eine neurologisch psychiatrische Praxis (1), und das Fachkrankenhaus Nordfriesland (2) mit den neurologischen, neuropsychologischen und psychiatrischen Folgestörungen von Langzeitexpositionen gegenüber Bioziden, Lösemitteln, Schwermetallen u.a. auseinander.

Typische Störungsbilder traten auf, plausible ätiopathogenetische Verknüpfungen führten zu diagnostischen und therapeutischen Teilerfolgen. Sogenannte neurotoxische Störungsbilder standen im Vordergrund. An erster Stelle stand die Expositionsvermeidung bzw. -minderung. Bestimmte Antidepressiva und ansatzweise eine supplementierende Therapie führten zur klinischen Besserung.

Entscheidend war für den Neurologen und Psychiater, daß vieldeutige Symptome im Bereich Befindlichkeit, Vegetativum und Immunologie mit dem chemischen Umfeld verknüpft werden konnten und nicht als intrapsychische Verarbeitung gängiger angstmachender Umweltprobleme gewertet wurden.

Schwerpunkt unserer Arbeit wurde in den letzten drei Jahren die Erfassung, Diagnose und Behandlung der Multiple Chemical Sensitivity Disorder, Electromagnetic Sensitivity Disorder und der für uns eher schwerer faßbaren Diagnose Chronic fatigue Syndrom.

Innerhalb relativ kurzer Zeit formierte sich ein erheblicher Widerstand gegen die Klassifikation im Medizinischen Dienst der Krankenversicherungen, der diese Diagnosen als unwissenschaftlich ablehnte und daraus folgende Konsequenzen im therapeutisch-diagnostischen Bereich verweigerte.

Allgemeine Probleme im Umgang und der Erfassung von CSF

Wie oben ersichtlich, ist die Grundeinstellung der Ärzteschaft eher abwartend bzw. ablehnend. Das gleiche gilt für die meisten Patienten, die gemeinsam mit ihren behandelnden Ärzten eine psychosoziale Genese ihrer Störungen favorisieren. Wenn irgendwann einmal festgestellt wird, daß dieses Modell nicht ausreicht und Patienten nach anderen Wegen suchen, haben sie oft einen Wissens- und Erfahrungsvorsprung gegenüber dem üblichen medizinischen Versorgungssystem.

Dies führt in der Regel zu einer Diskriminierung der Patienten einerseits, zum anderen können die Erklärungsmodelle der Pat. häufig nur Teile der Realität erfassen. Teilerkenntnisse werden verabsolutiert oder ideologisiert. Dies führt meist zu negativ getönten psychodynamischen und kognitiv-kommunikativen Prozessen.

Im extremen Fall führt diese Auseinandersetzung zu psychiatrischen Attribuierungen, ohne daß damit eine Klärung der Störungen erfolgt. Fehlklassifikationen können nach unserer Einschätzung auch auf dem "richtigen Weg" geschehen; z.B. alleinige Zuordnung auf immunologische

Hintergründe bei ausgeschlossenen anderen Erkrankungen (fixed name diseases) (Fall Anja W.)

Die allgemeinen Schwierigkeiten treffen für alle Patienten zu.

Probleme der speziellen Diagnostik

Es wird zurecht gesagt (3), daß sowohl die Kriterien des Chronic Fatigue Syndroms (Abb.1) als auch die empfohlene Abklärung des Centers for Disease Control (Abb.3) qualitativ und quantitativ noch unscharf definiert sind. Nach unserer Erfahrung bestehen zurecht Kontroversen, über den Stellenwert psychische Beeinträchtigung als Ursache, Folge oder Begleitsyndrom des CFS.

Das aus klinischer Erfahrung gewonnene diagnostisch-differentialdiagnostische Vorgehen von Rosenbaum und Susser (Solving the Puzzle of Chronic Fatigue Syndrom) hilft (Abb.3) bei der Diagnosenfindung.

Die diagnostischen Probleme steigen in folgender Reihenfolge:

- a) Kaum Schwierigkeiten bei der klinischen (!) Zuordnung von Befindlichkeits-, Wahrnehmungs-, kognitiven und Verhaltensstörungen bei klarer anamnestisch-klinischer (!) Zuordnung von chemischen, physischen und biologischen Auslösern und Symptomkomplexen (Müdigkeit, Vergesslichkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, depressive ängstliche Stimmungen, Reizbarkeit und körperlichen Befunde, wie Reaktionen an den Schleimhäuten sowie vegetativer Störung wie Herzrhythmusstörung, Blutdruck- und Atmungsstörung und übermäßiges Schwitzen.) (Fall Dr. Thomas H.)
- b) Schwierigkeiten der Klassifikation, wenn umweltbedingte Trigger und gleichzeitig bedeutende psychosoziale und intrapsychische Traumata und Belastungen, Verhaltens- und Persönlichkeitsstörungen vorhanden sind. (Fall Renate B.)
- c) Langanhaltende CFS ähnlichen Störungen, bei denen exogene Auslöser nur bei entsprechender Grundeinstellung des Untersuchers als diagnostische Arbeitshypothese angenommen werden. Hier finden sich Störungsbilder, die schweren affektiven Störungen mit Somatisierungen bis hin zu wahnhaften Störungen gleichen. Bei Nichtberücksichtigung des umweltbedingten Hintergrundes kommen diese Patienten in der Regel in ein psychiatrisches Behandlungsregime. (Fall Manfred P.)

Probleme der Behandlung

- a) Relativ wenig Probleme machen Störungsbilder, die in Verlauf und Dynamik durch kontrollierbare Auslöser bestimmt werden können. (Fall Dr. Thomas H.).
- b) Die oben beschriebenen diagnostischen Probleme der Patientengruppe (b) spiegeln sich auch in der Therapie wider. Hier kommt es häufig zu

Konflikten mit dem Patienten und dem medizinisch professionellen Umfeld über weiterführende therapeutische Maßnahmen. Mißerfolge der Behandlung werden als Widerstand und Non-Compliance von den Behandlern dargestellt. Dies gilt auch für das soziale Umfeld. Bei Berücksichtigung der environmentalen Hypothese ist die Behandlung schwierig aber erfolgversprechend. (Fall Renate B.)

- c) Bei Pat. der Diagnostikgruppe (c) besteht die Schwierigkeit darin, daß eine Verifizierung des umweltbedingten Hintergrundes nur über lange therapeutische Maßnahmen gelingt. Die gestörte Realitätswahrnehmung und -kontrolle dieser Patienten macht es dem Psychiater schwer, einerseits environmentale Probleme, andererseits realitätsbezogene Copingstrategien für die obige Symptomatik zu entwickeln. (Manfred P.)

Diskussion

Der Psychiater aber auch andere Ärzte stehen bei der Erfassung, Diagnostik und anfänglichen Behandlung von CFS-Patienten vor schwer lösbaren vieldeutigen Symptomkomplexen. Ein Hauptproblem besteht darin, daß biologische Marker nur bedingt reliabel und valide sind, um entscheidende diagnostisch oder differentialdiagnostische Hilfen zu geben. Wir gehen hier mit einem klinischen Bild um, ähnlich wie bei psychiatrischen Störungen. Bei psychiatrischen Störungen wird mit plausiblen Verknüpfungen i.S. von Arbeitshypothesen gearbeitet. Daraus resultierende Maßnahmen sind Einzelfallbezogen, wobei klassisch psychiatrische Mittel (Psychotherapie, Sozialtherapie, Neuroparmakologie) nach unserer Erfahrung eher am Rand erfolgreicher gesamttherapeutischer Strategien stehen. Es sind hier besonders Klärung der Umweltbedingungen sowohl anamnestisch wie in der Gegenwart. Es gilt metabolische, immunologische, allergologische, infektiologische und endokrinologische Störungen, wenn möglich, zu erfassen. Gezielte diätetische, supplementierende, immunologische, antibiotische und topographische Maßnahmen führen häufig zu Erfolgen. Eine entscheidende psychologisch/psychiatrische Maßnahme liegt jedoch darin, das komplexe Krankheitsmodell dem Patienten vertraut zu machen und ihn in seiner Verantwortung für den Verlauf zu unterstützen.

Entscheidend für das Vorgehen erscheint auch zu sein, das heutige Konzept von Psychiatrie und Psychosomatik, das, obwohl in keinem Lehrbuch beschrieben, unterschwellig einem psychosozialen/endomorphen Paradigma unterliegt, um umweltbezogene ätiopathogenetische Hypothesen auf der klinischen Ebene zu erweitern.

Literaturhinweise

- (1) K. Lohmann,
Umweltfibel, ein kleines Handbuch für die Praxis, 1991
- (2) E. Schwarz, 1993
Vortrag auf Umweltsymposium in Emstal
- (3) U. Schönfeld, 12/93
Bundesgesundheitsblatt
"Das chronische Müdigkeitssyndrom."

Chronic Fatigue Syndrome and Psychiatry (E. Schwarz, 8/94)

We experience and believe that the Chronic Fatigue Syndrome is a complex disorder.

It has to be looked at from a broad perspective of chemical and physical expositions, psycho-social stress, nutritional imbalances, infections, immune deficiencies, allergies and intolerances.

It is however common practice that this disorder and other related Syndroms (e.g. Multiple Chemical Sensitivity) are not accepted as diagnosis. In not finding so called objective parameters the main symptoms are attributed to psychiatric disorders.

There are diagnostic problems of different difficulties.

- It is rather easy to attribute chronic fatigue and other symptoms to the CF-Syndrome when it is possible to correlate chemical, physical and biological triggers with the observed symptoms
- The diagnosis becomes more difficult when severe psycho-social and intrapsychic conflicts, behavioural, personality and psychotic disorders are registered besides environmental causes or triggers of observed symptoms.
- Most difficulties are observed when long lasting e.g. affective or somatoform like disorders are examined. Environmental pathogenetic factors are only likely to be considered when there is a general conviction on the side of the examiner that there might be an environmental background of these disorders.

Similar different difficulties are found during the therapeutical process.

- It is "rather easy" to cope with patients whose dynamic of the disorder is dermined by controllable triggers.
- The therapeutical process is much more difficult when genuine psychiatric problems are involved.
- The therapeutical process is a big question when environmental causes are the hidden part of the disorder.

Case reports will be given.

THE RELATIONSHIP BETWEEN DEPRESSION AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME

Ania Korzun MD PhD PhD
Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, The
University of Texas Medical School at Houston

ABSTRACT

The relationship between depression and chronic fatigue syndrome (CFS) is a complex one. The overlap of symptoms between the two conditions presents significant diagnostic problems. However, because there may be a common etiological basis for both disorders, it represents an important area of study.

Clinical practice, as well as research, require accurate and reliable assessment of depressive symptoms. The correct use of structured interviews and depression rating scales greatly increases diagnostic precision. Although there is no "gold standard" diagnostic laboratory test available for either condition, there are relevant external validating criteria which can be used to differentiate between these disorders. These include, certain features of the natural history and clinical course of the illness, a family history of depression and special tests, such as actigraphy, which can provide objective verification of subjective reports of daytime activity levels and sleep-wake cycles.

CYTOKINES IN CHRONIC FATIGUE SYNDROME: POTENTIALS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY

Gailen D. Marshall, MD PhD, FACP
Assistant Professor of Medicine and Pathology
Director, Division of Allergy & Clinical Immunology
The University of Texas Houston Medical School
Houston, Texas, USA

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a poorly defined malady characterized by debilitating fatigue along with various constitutional symptoms including diffuse physical and psychological complaints. While many question its existence as a true clinical entity, cases of CFS have been reported throughout the world, superseding race, sex, ethnicity, socioeconomic status and national origin. It is truly an international problem. Recent efforts have focused on establishing etiology, pathogenesis, cost effective diagnostic workups and clinically effective therapies.

The clinical presentation of CFS, although variable, often begins like a postviral syndrome, with complaints ranging from low grade fevers to myalgias to cognitive dysfunctions. Most, if not all CFS patients either are or will become clinically depressed, leading some to suggest that this is merely an unusual manifestation of a primary psychological dysfunction. Yet typical clinical findings such as recurrent fevers, nonexudative pharyngitis and adenopathy are not characteristic of primary depression. It is also not uncommon for a CFS patient to have a rather stressful premorbid environment. Such stresses may come from career, personal or perhaps even health-related factors. It has been well described that stress can have adverse effects on body habitus, leading to increased susceptibility to a variety of ailments including immune dysfunction.

The immune response is designed to protect the homeostasis of the host. It accomplishes this by discriminating between self, which is protected and nonself, which is aggressively processed and destroyed, limiting or perhaps preventing the disease caused by the nonself agent. There are essentially two types of immune responses that accomplish this - cellular responses mediated by lymphocytes dependent upon the thymus gland (called T cells) and bone marrow derived lymphocytes (called B cells) that ultimately differentiate into antibody-secreting plasma cells. An immune response to most antigens is a combination of cellular and humoral responses. The relative amounts of each response is regulated by the production and activity of small peptides called cytokines. There are many types of cytokines produced by many cell types. The major function of these agents appears to be modulation of immune responses and inflammatory reactions to protect and repair the host.

Recently, through recombinant DNA technology, large amounts of cytokines have become available for clinical use and have been tested in a variety of diseases from cancer to AIDS. These agents have shown varying degrees of efficacy but almost all have caused a remarkably similar side effect - malaise with severe fatigue. This side effect typically resolves after the agent is stopped. Indeed, typical "flu-like" illnesses characterized by fever, malaise and

fatigue have demonstrable increases in systemic cytokine production that wanes as the infection resolves.

Whether the influences are related to infection, stress, depression or other influences, it is plausible that CFS involves a dysfunction in the cytokine network, resulting in an inappropriate stimulation of various cytokine networks with the resulting symptom complex. Unfortunately, there is little consensus in the literature regarding cytokine levels in CFS patients. This may be due to laboratory technical variations, disease activity, differences in CFS populations (regional, national, etc.) and/or other influences.

Thus, studies are needed that will evaluate immune responses (particularly cytokine production) of CFS patients that have been categorized by disease activity, conditions known to influence cytokine production (e.g. H-P-A dysfunction) and other influences (i.e. stress level, psychological profile, etc.). While general responses should be noted, efforts should focus on more antigen-specific responses such as infectious agents (e.g. EBV, HHV-6) or standard recall (e.g. candida, tetanus) antigens. Finally, effects of various medical and psychological therapeutic maneuvers should be monitored for their effects on "quieting" the host immune response toward normal without suppressing protective mechanisms.

THE IMPACT OF PSYCHOLOGICAL STRESS ON THE IMMUNE SYSTEM: IMPLICATIONS FOR HEALTH

Ronald Glaser, Ph.D.

Department of Medical Microbiology and Immunology
and

Janice K. Kiecolt-Glaser, Ph.D.

Department of Psychiatry
The Ohio State University Medical Center
Columbus, OH 43210

There is increasing evidence that the central nervous system can influence the immune response, the body's defense against infectious and malignant disease. Data from our laboratory and others have demonstrated that an increase in psychological distress, sustained over time, can lead to adverse immunological changes. These distress-related immunological changes provide one physiological pathway through which major and minor life changes might result in an increased incidence of infectious and malignant disease. Studies involving human subjects as well as studies with animal models demonstrate that stress can modulate multiple aspects of the cellular immune response. Presumably, these changes are mediated through hormones and neuropeptides which have been shown to be influenced by psychological and other stressors. Lymphoid cells have receptors for a long list of hormones and neuropeptides.

In a series of studies on the effect of academic stress on cellular immunity in medical students, we found a down-regulation in several aspects of the cellular immune response. We also found evidence for the reactivation of latent Epstein-Barr Virus. There are now several studies that support the hypothesis that the immune changes associated with psychological and other stressors can have implications for increased risk for infectious disease. Work from our laboratory described changes in depression, immune function and health in spousal caregivers of patients with Alzheimer's Disease (AD). In addition to changes in certain aspects of the cellular immune response in the AD caregivers (as compared to well matched controls), caregivers also had significantly more days of infectious illness and upper respiratory tract infections as corroborated by physician data. In another study performed in the Cold Unit in England, subjects were studied for the relationship between stress and susceptibility of colds by inoculating volunteers with one of five different strains of cold virus or a placebo. Rates of both respiratory infection and clinical colds increased in a dose response manner with increases in psychological stress across the five strains of virus, providing a well controlled demonstration of increased infection associated with increased stress.

Consistent with this report are data from our laboratory in which we demonstrated that stress influenced the response to a Hepatitis B (Hep B) vaccination in medical students and that academic stress modulated antibody and T-cell responses to the Hep B vaccine. This study has been recently confirmed by a similar study with medical student in the Netherlands. In a more recent study still underway following AD caregivers, we again found a consistent pattern of greater distress and immunological deficits in AD caregivers compared to controls. When subjects in both groups were inoculated with influenza virus vaccine, the AD caregivers showed a lower antibody response as well as a decrease in the influenza virus specific IL-2 response (*in vitro*) than the matched controls. We believe that the links between stress or distress and immunity have more potent health consequences for older adults and individuals who are immune suppressed for other reasons, such as individuals infected with an immunosuppressive virus, e.g. HIV. In these and other individuals whose immune system is already down-regulated because of aging, etc., emotional distress may affect morbidity and mortality of infectious disease and perhaps malignant disease.

CLASSIFICATION CRITERIA OF CHRONIC FATIGUE SYNDROM

AXEL HOFFMANN¹ , B. KRÖGER², G.R.F. KRUEGER²

**1 UNIVERSITY OF LUEBECK
DEPARTEMENT OF RHEUMATOLOGY
OSKAR ALEXANDER- STRASSE 26**

23572 BAD BRAMSTEDT

**2 UNIVERSITY OF COLOGNE
DEPARTEMENT OF PATHOLOGY
SECCION OF IMMUNOPATHOLOGY
JOSEF-STELZMANN- STRASSE 9**

50624 KOELN

ABSTRACT:

THE STUDIES DESCRIBED IN THE FOLLOWING REGARDING THE CLASSIFICATION OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME ARE SOME OF THE FIRST TO BE PERFORMED THROUGH THE ANALYSIS OF PATIENT DATA COLLECTED. THE HOLMES CLASSIFICATION CRITERIA WERE NOT ESTABLISHED BY THESE FOLLOWING STATISTICS METHODS.

THE AIM OF THE STUDY WAS TO DEVELOP CLASSIFICATION CRITERIA FOR CHRONIC FATIGUE SYNDROME (CFS) THAT WOULD PROMOTE THE MORE UNIFORM DESCRIPTION OF PATIENTS FOR REPORTING, FOR STUDY, FOR GIVEN KNOWLEDGE, FOR STANDARDIZING CLINICAL VOCABULARY, IN ESTIMATING PROGRAMS, FOR SYSTEMIC DEFINITION AND FOR SYSTEMATIC DEFINITION.

THE INFORMATION ON THE PATIENT DATA FORMS WAS REVIEWED CAREFULLY BY THE MEMBERS BEFORE AND AFTER THE DATA WERE CODED AND ENTERED INTO THE COMPUTER. THESE STEPS ALSO ENHANCED THE ACCURACY.

FLEXIBILITY WAS PROVIDED BY THE DEVELOPMENT OF CRITERIA BY THREE DIFFERENT METHODS:

THE TRADITIONAL FORMAT, THE REGRESSION FORMAT FOR CLASSIFICATION AND THE CLASSIFICATION TREE.

THE CRITERIA IN ALL THREE FORMATS ARE PRESENTED IN RELATIVELY SIMPLE TERMS AND SHOULD BE EASY TO USE.

THE CLINICAL INFORMATION NEEDED TO FULLFILL THE CRITERIA VARIABLES. THEY CAN BE OBTAINED FROM THE PATIENT'S MEDICAL HISTORY, THE PHYSICAL EXAMINATION, AND ESTABLISHED LABORATORY TESTS THAT CAN BE PERFORMED IN GENERAL PRACTICE.

DATA REGARDING LESS COMMON TESTS WERE NOT REPORTED ON THE FORM OF ALL INSTANCES, HOWEVER WE EXAMINED TRENDS OF CLINICAL SYMPTOMS AND FINDINGS. LABORATORY AND SPECIFIC IMMUNOLOGIC TESTS AS VIROLOGY STUDIES WERE PERFORMED, BUT YET STILL NOT INCLUDED FOR CLASSIFICATION AND OF THE INSTANCE OF THE HETEROGENOUS ETIOLOGY OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME.

SEVERAL LIMITATIONS ALSO SHOULD BE NOTED. CLASSIFICATION CRITERIA WERE DEVELOPED BY COMPARING FINDINGS IN THE PATIENTS WITH CHRONIC FATIGUE SYNDROME WITH CLINICAL SIMILAR FINDINGS IN THE REMAINING GROUP OF PATIENTS WITH PRIMARY AND SECONDARY VASCULITIS AND ALSO IN PRIMARY FIBROMYALGIA. THIS SERVED FOR THE GENERAL QUESTION OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS. THE CONTINUOUS SPECTRUM OF CHRONIC FATIGUE SYNDROME AS A PROBABLE FORM OF A DIFFERENT IMMUNOLOGIC DISEASE WITH SIMILARITIES TO PRIMARY FIBROMYALGIA AS SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND OTHER PRIMARY VASCULITIS SYNDROMES ARE RESPECTED.

AMONG THE VARIOUS SYMPTOMS OF SLE AND FIBROMYALGIA, FATIGUE IS PROMINENT, AND CAN CAUSE SIGNIFICANT LIMITATIONS TO PATIENTS' ACTIVITIES. FATIGUE IS THE MOST COMPLAINT IN SLE. IT IS PREDONINANTLY FOUND IN FIBROMYALGIA, THIS CLINICAL ASPECT HAVE BE POINTED OUT IN THE CHAPTER "CHRONIC FATIGUE IN RHEUMATIC DISEASE".

CFS BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

CFS ist ein klinisches Syndrom mit bisher ungeklärter Ätiopathogenese, das sporadisch oder endemisch überwiegend bei Angehörigen der kaukasischen Rasse auftritt. Frauen sind meistens deutlich überrepräsentiert.

In den letzten Jahren wurden auch Fälle bei Kindern und Jugendlichen beschrieben, die in ihren klinischen Aspekten weitgehend den bekannten Krankheitsmanifestationen bei Erwachsenen gleichen. Epidemiologische Untersuchungen aus Australien und den USA zeigen, daß CFS im Kindesalter sehr selten auftritt, danach jedoch mit zunehmendem Lebensalter die Prävalenz rasch ansteigt. Das Durchschnittsalter bei Krankheitsbeginn liegt in der pädiatrischen Altersgruppe zwischen 11 und 12 Jahren, die mittlere Krankheitsdauer beträgt zweieinhalb Jahre. Bei den jungen Patienten scheinen die Geschlechter gleichmäßig betroffen zu sein.

Für die Diagnosestellung werden in jedem Lebensalter die CDC case criteria herangezogen. Um das Hauptkriterium, die starke Ermüdbarkeit, zu quantifizieren, bietet es sich an, die Anzahl der Fehltage in der Schule zu verwenden. Bei der Befund- und Anamneseerhebung muß berücksichtigt werden, daß pädiatrische Patienten sich entwicklungsbedingt in der Wahrnehmung und Beschreibung von eigenen Krankheitssymptomen von Erwachsenen unterscheiden. Dies mag der Grund dafür sein, daß das Symptom Bauchschmerzen von jüngeren Patienten überwiegend und von erwachsenen Patienten sehr selten angegeben wird.

Bei der Untersuchung von 21 pädiatrischen Patienten mit CFS fiel bei 15 Patienten eine positive Allergieanamnese auf. Möglicherweise stellt die allergische Reaktionsbereitschaft einen Risikofaktor bei der Entstehung von CFS im Kindes- und Jugendalter dar.

Im Mittelpunkt der Therapie stehen individuell angepaßte Trainingsprogramme zur Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit sowie zur Reintegration in die schulischen und Freizeitaktivitäten.