

Das Chronische Fatigue Syndrom – eine unterschätzte Erkrankung



Das Chronische Fatigue Syndrom (CFS), auch myalgische Enzephalomyelitis (ME) genannt, ist eine häufige und schwer verlaufende Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, des autonomen Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels.

In Deutschland sind geschätzt 300.000 Menschen betroffen – meist zwischen dem 16. und 40. Lebensjahr. Die Erkrankung wird oftmals fehlinterpretiert. Es besteht nach wie vor ein enormes Informationsdefizit – auch bei Ärzten. Viele betroffene Patienten erhalten lange Zeit keine oder eine falsche Diagnose.

CFS ist eine Erkrankung, die neben der Fatigue mit unterschiedlich ausgeprägten körperlichen und neurokognitiven Symptomen einhergeht (1). Im Englischen wird meist der Begriff myalgische Enzephalopathie (ME) verwendet, inzwischen findet sich auch die Bezeichnung CFS/ME. Bei den Betroffenen kommt es typischerweise nach einem Infekt zu schwerer Erschöpfung. Oftmals fällt auch eine Phase körperlicher oder psychischer Überanstrengung mit dem Krankheitsbeginn zusammen. Neben anhaltenden Infekt-assoziierten Symptomen wie Halsschmerzen, schmerzhaftem Lymphknoten oder subfebrile Temperaturen, treten fast immer auch ausgeprägte Konzentrations- und Gedächtnisprobleme auf. Weitere Symptome sind Gelenk-, Muskel- und Kopfschmerzen. Neben der chronischen Müdigkeit bestehen trotzdem ausgeprägte Schlafstörungen. Typischerweise bewirken Erholungspausen keinerlei Besserung der belastenden Erschöpfung. Charakteristisch für die Erkrankung ist die Belastungsintoleranz, die dadurch gekennzeichnet ist, dass es nach einer körperlichen oder geistigen Anstrengung zu einer Zunahme der Symptomatik kommt, die tagelang anhalten kann. Diese wird in Fachkreisen als postexertionelle Fatigue oder Malaise bezeichnet. Viele Patienten leiden unter einer

Häufung von Infekten oder neu aufgetretenen Allergien und Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Auch eine sogenannte „autonome Dysfunktion“ tritt bei vielen Patienten auf, die oft mit einer orthostatischen Intoleranz, Schwindel und Tachykardie sowie Reizdarmbeschwerden einhergeht.

Die Symptome sind bei den meisten Patienten chronisch und führen häufig zur Berufsunfähigkeit. Besonders schwer Erkrankte sind auf Pflege angewiesen und auch extrem empfindlich gegenüber Licht und Geräuschen. In Studien zur Prognose des CFS erzielten 40% der Patienten im Verlauf eine Verbesserung (Bereich 8%-63%); 8%-30% konnten Ihre Arbeit wiederaufnehmen (2).

Pathomechanismus

Der Pathomechanismus des Chronischen Fatigue Syndroms ist bislang nur teilweise geklärt. Die Erkrankung beginnt mit einer Infektion – meistens aus voller Gesundheit heraus. Neben dem Epstein-Barr-Virus (EBV) und anderen Herpesviren sind Enteroviren, Influenza, Borrelien und intrazelluläre Bakterien als Auslöser beschrieben worden. Obwohl viele Patienten anhaltende Infektsymptome haben, lässt sich eine aktive Infektion nur noch bei einem kleinen Teil der Patienten nachweisen. CFS ist eine Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, des autonomen Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels. Pathogenetisch findet sich eine persistierende Immundysregulation mit T-Zell-Aktivierung, verminderter NK-Funktion, erhöhten oder verminderten Immunglo-



Prof. Dr. med.
Carmen Scheibenbogen

bulinspiegeln und erhöhten TGFβ-Werten. Es gibt eine Reihe von Evidenzen, die dafür sprechen, dass CFS zumindest bei einem Teil der Patienten eine Autoimmunerkrankung darstellt (3). In einer Studie konnten wir erhöhte Autoantikörper gegen β2 adrenerge und M3/4 muskarine Acetylcholin-Rezeptoren bei einem Teil der Patienten nachweisen (4). Als funktionelle Störungen findet sich eine erhöhte Sympathikusaktivierung mit verminderter Herzratenvariabilität und posturaler Tachykardie. Neuroimaging-Studien mittels modernster MRT und CT – Verfahren zeigen abnorme Gehirnstrukturen und zerebrale Minderperfusion. Schwere metabolische Störungen u.a. eine Störung des Citratzyklus und der oxidativen Phosphorylierung wurden in mehreren Studien gezeigt (3).

Diagnostik

CFS wird bislang in erster Linie über die klinischen Symptome definiert. Für die Diagnostik werden international die Kanadischen Konsensus Kriterien am häufigsten verwendet (Tabelle 1, Ref 5).

Für die Abgrenzung gegenüber anderen Formen von Erschöpfung wird auf das Kapitel Müdigkeit im Harrison verwiesen (6). Es sollte immer eine weitergehende Diagnostik zum Ausschluss anderer mit Fatigue einhergehender Erkrankungen und Mangelzustände erfolgen, die ein CFS auch aggravieren können wie zum Beispiel: Eisenmangel (Ferritin und Transferrinsättigung), Schlafstörungen, eine mögliche Schilddrüsenunterfunktion, Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose oder chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Die meisten rheumatologischen oder onkologischen Erkrankungen können ebenfalls zu schwerer Fatigue führen.

Das Kardinalsymptom des CFS (die postexertionelle Fatigue oder Malaise) besteht jedoch bei diesen Erkrankungen meistens nicht und sollte gezielt hinterfragt werden.

Eine primäre Schlafstörung und Depression als Ursache einer Erschöpfung ist ebenfalls anamnestisch auszuschließen.

Die Depression ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei schleichendem Krankheitsbeginn, die jedoch über die fehlende Motivation und Antriebsstörung meist gut abgegrenzt werden kann. Ein Teil der Patienten entwickelt jedoch eine depressive Reaktion, da die chronische Erkrankung viele Patienten in ihrer gesamten Existenz bedroht.

Sehr kranke Patienten fallen bei der ärztlichen Untersuchung durch die blasse Hautfarbe und eine leichte Gesichtsschwellung auf. Viele Patienten sind müde, können nicht lange stehen, sich schlecht konzentrieren, sind schwitzig oder frieren leicht. Häufig besteht eine Tachykardie, die beim Aufstehen zunimmt (POTS = posturale Tachykardie, kann durch Puls- und RR-Messungen im Sitzen und Stehen objektiviert werden, Zunahme des Pulses um 30/Minute).

Es gibt bislang keinen spezifischen diagnostischen Marker für das CFS.

Hier ist die Fachkompetenz des behandelnden

Risikofaktoren

- Immundefekte/Autoimmunität
- Weitere Fälle in der Familie
- Vulnerable Phase mit physischer/psychischer Belastung: Leistungssportler, Prüfung, Depression, Trennung, Burnout

Auslöser

- Meist akuter Infekt, z.B.
 - Coxsackie-Viren
 - Infektiöse Mononukleose
 - Herpesviren, z.B. Epstein-Barr
 - Dengueviren
 - Bakterien (Legionellen, Coxiellen)

Hauptsymptome

- Schwere Fatigue
- Immunsymptome, „grippiges Gefühl“
- Infektanfälligkeit
- Neurosymptome:
 - Kognitive Störungen
 - Reizempfindlichkeit
 - Störung des autonomen Nervensystems (orthostatische Intoleranz, Reizdarm, Akkomodation, Temperatur)
- Langanhaltende Zunahme der Beschwerden nach Belastung (Post-Exertional Malaise/PEM)

Risikofaktoren, Auslöser und Hauptsymptome der CFS. Abbildung nach Scheibenbogen

Arztes gefragt. Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und BSG sind normal. Als Laborscreening sind neben CrP und einem Blutbild, Ferritin, Kreatinin, Leberwerte, Bilirubin, Elektrolyte, TSH, IgG, IgA, IgM sinnvoll. Bei etwa der Hälfte der Patienten lässt sich ferner ein meist milder humoraler Immundefekt nachweisen. So findet sich nach eigenen Untersuchungen bei etwa einem Drittel der Patienten ein Mangel der Immunglobuline (sowohl Haupt- als auch Subklassen) bzw. des komplementaktivierenden Faktors MBL (Mannose-bindendes Lektin). Bei etwa 10% der Patienten findet sich hingegen eine polyklonale Immunglobulinvermehrung. Ein direkter Nachweis von Infektionserregern gelingt selten. Eine häufig rezidivierende HSV-1-, HSV-2- oder VZV-Infektion lässt sich klinisch diagnostizieren – im Zweifel kann eine PCR aus den Bläschen erfolgen. Bei einer Zeckenanamnese sollte ein Borrelien-ELISA und falls positiv ein ergänzender Westernblot durchgeführt werden. Bei häufigen bakteriellen Atemwegsinfekten ist ein Erregernachweis mit Antibiogramm indiziert. Es gibt darüber hinaus verschiedene Parameter, die bei Patienten mit CFS auffällig sein können (7). So ist z.B. ein vermindertes intrazelluläres ATP in Lymphozyten ein möglicher Marker für Störungen im Energiestoffwechsel.

Therapieansätze

Die Behandlung von CFS ist bislang symptomorientiert und zielt darauf ab, Infekte und Allergien zu behandeln, Mangelzustände zu ersetzen, Symptome der Erkrankung zu lindern und in diesem Zusammenhang insbesondere Schmerzen und Schlafstörungen zu therapieren. Patienten sollten außerdem



PD Dr. med.
Patricia Grabowski



jede Überanstrengung vermeiden, die zu einer Verschlechterung der Beschwerden führen kann und Techniken zur Stressreduktion erlernen (2). Durch diese symptomatische Therapie kann es langfristig zu einer Stabilisierung kommen.

CFS ist jedoch in den meisten Fällen eine chronische Erkrankung – bislang sind keine zugelassenen Medikamente für eine gezielte Therapie verfügbar. Häufig nehmen Patienten mit CFS sogenannte Nahrungsergänzungsmittel ein, um den Energiestoffwechsel zu verbessern. Eine gute Übersicht zur medikamentösen Therapie findet

sich in der Abhandlung der US-Ärztin A. Bested (2), der über die Homepage der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS heruntergeladen werden kann (8). Für die Therapie von Kindern sei der dort ebenfalls verfügbare Artikel von Peter Rowe empfohlen.

Beratung und Informationen finden Patienten bei der Selbsthilfegruppe »Fatigatio«, der »Lost Voices Stiftung« und der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS. Für Ärzte gibt es bei der Deutschen Gesellschaft für ME/CFS Literatur, Informationsmaterial und die Kanadischen Kriterien zur Diagnosestellung in deutscher Übersetzung (8).

Zielgerichtete Behandlungsansätze, die im Rahmen von ersten klinischen Studien geprüft werden, sind Rituximab, Immunglobuline, Immunadsorption und Endoxan (9,10). In einer ersten Pilotstudie an der Charité wurden 10 CFS Patienten mit erhöhten Autoantikörpern gegen β 2-Adrenozeptoren mit einer Immunadsorption behandelt (9). Die Immunadsorption ist ein Aphereseverfahren, das IgG aus dem Serum auswäscht und bei einer Reihe von Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen wirksam ist. Vor Behandlungsbeginn hatten alle 10 Patienten eine ausgeprägte Fatigue und Konzentrationsstörungen – die meisten auch schwere Muskelschmerzen, schmerzhaftes Lymphknoten, Halschmerzen und grippale Symptome und waren nicht arbeitsfähig. Während der Immunadsorption verbesserten sich die Symptome bei 7 der 10 Patienten. Zu einer anhaltenden Besserung über inzwischen mehr als 2 Jahre kam es bei 3 der Patienten. Auch die Autoantikörper gegen β 2 fielen langfristig ab, während sich die IgG-Spiegel nach 3 Monaten wieder normalisiert hatten.

Fazit

CFS ist eine oft schwer verlaufende komplexe Erkrankung. Patienten mit chronischer Fatigue sollten gezielt auf einen Beginn mit Infektsymptomen und das Vorliegen weiterer CFS-assoziiierter Symptome befragt werden, die mithilfe der »Kanadischen Kriterien« erfasst werden können. Die Versorgungssituation für Patienten mit CFS ist in Deutschland bislang sehr schwierig, da es keine spezialisierten

Zentren gibt und viele Ärzte die Erkrankung und adäquate Therapieansätze kaum kennen. Die Betreuung dieser oft schwer kranken Patienten sollte primär symptomorientiert erfolgen. Hierdurch lässt sich zumindest für einen Teil der Patienten mittelfristig eine Symptomverbesserung erreichen. Erste klinische Studien zeigen die Wirksamkeit immunologischer Therapieansätze.

Tabelle 1:

Symptome, die über die Kanadischen Diagnosekriterien für CFS erfasst werden (Ref. 5)

Fatigue
Zustandsverschlechterung nach Belastung
Schlafstörungen
Schmerzen
Neurologische/Kognitive Manifestation
Autonome Manifestation
Neuroendokrine Manifestation
Immunologische Manifestation

Literatur

1. Scheibenbogen C, Grabowski P. Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, deutsche Ausgabe, Kapitel 464e CFS
2. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30:223–49, 2016
3. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, Scheibenbogen C; European Network on ME/CFS (EUROMENE). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2018
4. Löbel M, Grabowski P, Heidecke H et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity* 2016;52:32–39
5. Carruthers BM, Kumar Jain A, De Meirleir KL, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome* 2003;11:7–97.
6. Scheibenbogen C, Grabowski P. Harrisons Innere Medizin, 19. Auflage, deutsche Ausgabe, Kapitel 29 Müdigkeit
7. Scheibenbogen C, Freitag H, Blanco J, Capelli E, Lacerda E, Authier J, Meeus M, Castro Marrero J, Nora-Krukke Z, Oltra E, Strand EB, Shikova E, Sekulic S, Murovska M. The European ME/CFS Biomarker Landscape project: an initiative of the European network EUROMENE. *J Transl Med*. 2017; 15:162.
8. <https://www.mecfs.de>
9. Scheibenbogen C, Loebel M, Freitag H, Krueger A, Bauer S, Antelmann M, Doehner W, Scherbakov N, Heidecke H, Reinke P, Volk HD, Grabowski P. Immunadsorption to remove β 2 adrenergic receptor antibodies in Chronic Fatigue Syndrome CFS/ME. *PLoS One*. 2018 Mar 15
10. Fluge O, Risa K, Lunde S et al. B-Lymphocyte Depletion in Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. An Open-Label Phase II Study with Rituximab Maintenance Treatment. *PLoS one*. 2015;10:e0129898.

Informationen

■ Prof. Dr. med.
Carmen Scheibenbogen
PD Dr. med. Patricia Grabowski
Fachärzte für Hämatologie/Onkologie
Institut für Medizinische Immunologie



Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum
Mittelallee 11, 13353 Berlin
www.immunologie.charite.de/fuer_patienten

■ Fresenius Medical Care
61352 Bad Homburg
Tel.:+49 (0) 6172 609 0
<http://www.freseniusmedicalcare.com>
www.fmc-ag.com
www.fmc-deutschland.com