

*Die "International Chronic Fatigue Syndrome Study Group" hat ihre Vorstellungen zum CFS in der folgenden medizinisch-wissenschaftlichen Veröffentlichung zusammengefaßt. Es handelt sich um eine oft zitierte und für die internationale Diskussion grundlegende Arbeit.*

*Der Verlag und wir als Übersetzer sind damit einverstanden, den ins Deutsche übertragenen Artikel an Interessierte weiterzugeben, solange damit keine ökonomischen Zwecke verfolgt und Originaltitel, Autoren, Ausgabe der Zeitschrift und Erscheinungsjahr genannt werden.*

*Diese Seiten können zu den genannten Zwecken in unveränderter und ungekürzter Form vervielfältigt werden.*

Februar 1996

gez. Hans-Michael Sobetzko, Arzt

gez. Günter Michael Metzen, Arzt

---

## **Das chronische Erschöpfungssyndrom (CFS): Ein umfassender Zugang zu Definition und Forschung**

**Keiji Fukuda, MD, MPH; Stephen E. Strauss, MD; Ian Hickie, MD, FRANZCP; Michael C. Sharpe, MRCP, MRC Psych; James G. Dobbins, PhD; Anthony Komaroff, MD; and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group \***

Originaltitel: "The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study";  
Annals of Internal Medicine 1994; 121; 953-959.

Deutsche Übersetzung: G.M. Metzen/ H.-M. Sobetzko, Ärzte

---

■ Die Komplexität des Chronic Fatigue Syndromes und die mit seinem Studium verbundenen methodologischen Probleme zeigen die Notwendigkeit eines umfassenden, systematischen und integrativen Zugangs zur Untersuchung, Klassifikation und Erforschung von Personen auf, die von CFS oder anderen, mit Erschöpfung einhergehenden Erkrankungen betroffen sind. Wir schlagen einen konzeptionellen Rahmen und eine Reihe von Leitlinien vor, die einen solchen Zugang ermöglichen. Unsere Leitlinien enthalten Empfehlungen für die klinische Untersuchung erschöpfter Personen, eine überarbeitete Falldefinition des Chronic Fatigue Syndromes und eine Strategie, erschöpfte Personen in formalen Untersuchungen in Untergruppen einzuteilen.

Wir haben einen konzeptionellen Rahmen und ein Bündel von Forschungsrichtlinien zur Anwendung in Studien über das Chronic Fatigue Syndrome entwickelt. Der Leitfaden umfaßt die klinische und labormäßige Untersuchung von Personen mit ungeklärter Erschöpfung, die Identifikation zugrunde liegender Bedingungen, die die Gegenwart chronischer Erschöpfung erklären könnten, überarbeitete Kriterien zur Falldefinition des Chronic Fatigue Syndromes und eine Strategie, um das Chronic Fatigue Syndrome und andere ungeklärte Fälle von chronischer Erschöpfung in Untergruppen einzuteilen.

### **Hintergrund**

Das Chronic Fatigue Syndrome ist ein klinisch definiertes Krankheitsbild, das durch schwere, lähmende Erschöpfung und eine Kombination von Symptomen charakterisiert wird, bei denen selbstberichtete Kon-

zentrationsschwäche und Merkfähigkeitsstörung, Schlafstörungen, Muskel- und Gliederschmerzen im Vordergrund stehen (1-4). Die Diagnose kann erst gestellt werden, wenn andere medizinische bzw. psychiatrische Ursachen für chronische Erschöpfung ausgeschlossen worden sind. Für CFS gibt es bis heute keine wissenschaftlich gesicherten pathognomonischen Zeichen oder spezifische diagnostische Tests (5-7); darüber hinaus gibt es derzeit keine definitive Therapie (8). Jüngste Longitudinalstudien lassen vermuten, daß sich einige CFS-Betroffene mit der Zeit erholen, die meisten jedoch über mehrere Jahre funktionell eingeschränkt bleiben (9,10).

### **Kernfragen der Chronic Fatigue Syndrome Forschung**

Die zentrale Frage der CFS-Forschung ist, ob das Chronic Fatigue Syndrome oder eine seiner Untergruppen eine pathologisch eigenständige Entität bildet, die im Gegensatz zu einem geschwächten aber unspezifischen Zustand steht, der bei vielen verschiedenen Störungen auftreten kann. Die Lösung dieser Frage hängt davon ab, ob klinische, epidemiologische und pathophysiologische Merkmale und Besonderheiten das Chronic Fatigue Syndrome überzeugend von anderen Krankheiten abgrenzen können.

Die Klärung der Beziehung zwischen dem Chronic Fatigue Syndrome und den neuropsychiatrischen Syndromen ist besonders wichtig. Letztere sind möglicherweise die wichtigsten Störquellen in CFS-Studien. Somatoforme Störungen, Angststörungen, endogene Depression und andere rein symptoma-

tisch definierte Syndrome können schwere Erschöpfung sowie verschiedene körperliche und psychische Symptome hervorrufen und werden in Bevölkerungsgruppen, die von chronischer Erschöpfung (11-13) und dem Chronic Fatigue Syndrome (14,15) betroffen sind, häufiger diagnostiziert als in der allgemeinen Bevölkerung.

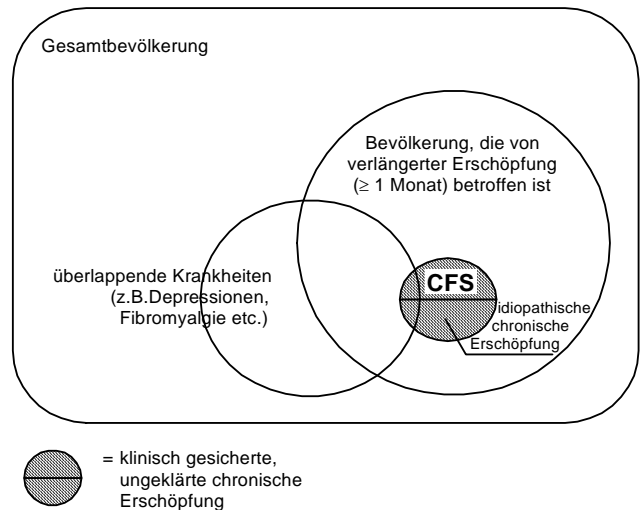
Der Grad, in dem die Merkmale des Chronic Fatigue Syndrome allgemeine Merkmale chronischer Erschöpfung und eines Leistungsverlustes als Folge körperlicher Inaktivität bei diversen Krankheitsgruppen sind, muß geklärt werden.

### Ein konzeptioneller Rahmen zum Studium des Chronic Fatigue Syndromes

In den USA hatten 24% der allgemeinen erwachsenen Bevölkerung Ermüdungserscheinungen, die mindestens 2 Wochen anhielten; 59 bis 64% dieser Personen gaben an, daß ihre Erschöpfung keine medizinische Ursache hatte (18,19). In einer Studie berichteten 24% der Patienten einer Klinik (Primärversorgung) über länger anhaltende Erschöpfungszustände ( $\geq 1$  Monat) (20). Bei vielen Personen mit verlängerter Erschöpfung hielt die Erschöpfung länger als 6 Monate an. (definiert als Chronic Fatigue Syndrome) (21,22).

Wir schlagen einen konzeptionellen Rahmen (Abbildung 1) vor, um für die Durchführung von CFS-relevanten Forschungsvorhaben einen Weg festzulegen. In diesem Rahmenkonzept, in dem das Chronic Fatigue Syndrome als eine Untergruppe von verlängerter Erschöpfung ( $\geq 1$  Monat) betrachtet wird, können epidemiologische Studien an Bevölkerungsgruppen, die durch verlängerte oder chronischer Erschöpfung definiert sind, benutzt werden, um nach Krankheitsmustern zu suchen, die mit dem Chronic Fatigue Syndrome übereinstimmen. Solche Studien, die sich von Fallkontrollstudien und Kohortenstudien unterscheiden, werden auf der Basis vorher festgelegter Kriterien für das Chronic Fatigue Syndrome die vielfach benötigten Labordaten und klinischen Hintergrundinformation liefern.

Dieser Rahmen macht auch die Notwendigkeit deutlich, Bevölkerungsschichten, die durch das Chronic Fatigue Syndrome definiert sind, in Fallkontrollstudien und Kohortenstudien mit verschiedenen anderen Populationen zu vergleichen. Die wichtigsten Vergleichsgruppen sind diejenigen, die durch überlappende Störungen, durch verlängerte Erschöpfung und durch Formen chronischer Erschöpfung definiert sind, die nicht den Kriterien des Chronic Fatigue Syndrome entsprechen. Kontrollgruppen, die sich ausschließlich aus gesunden Bevölkerungskreisen rekrutieren, sind ungeeignet, die Spezifität von CFS-assoziierten Abnormalitäten zu belegen.



**Abbildung 1.** Ein Schema zur Einordnung von Bevölkerungsschichten, die von abnormalen Erschöpfungszuständen betroffen sind, einschließlich Gruppen mit chronischem Erschöpfungssyndrom (CFS) und überlappenden Krankheiten

### Die Notwendigkeit revidierter Kriterien für die Definition des Chronic Fatigue Syndromes

Die Möglichkeit, Bevölkerungsgruppen, an denen CFS-Studien betrieben wurden, auf grundsätzlich unterschiedliche Weise auszuwählen und zu definieren, hat es schwierig gemacht, widersprüchliche Laborbefunde im Zusammenhang mit dem Chronic Fatigue Syndrome zu interpretieren (23). Zum Beispiel wurde die nordamerikanische Arbeitsdefinition (1) von Forschern nicht konsequent angewendet (24). Diese Falldefinition wurde in der Praxis häufig verändert, weil einige Kriterien schwierig zu bewerten bzw. zu erfüllen sind und weil die Meinungen über die Klassifikation von Fällen chronischer Erschöpfung, denen in der Krankengeschichte psychiatrische Krankheiten vorausgingen, auseinanderweichen (26, 27).

Auch scheinen die aktuellen Kriterien für das Chronic Fatigue Syndrome nicht geeignet, eine deutlich abgegrenzte Gruppe von Fällen zu definieren (28; Reyes M, et al. bisher unveröffentlichte Daten). Zum Beispiel unterschieden sich Teilnehmer des Chronic Fatigue Syndrome Überwachungsprogramms (29) der Centers for Disease Control and Prevention (CDC), die die Chronic Fatigue Syndrome Falldefinition erfüllten, nicht grundsätzlich in demographischen Besonderheiten, Symptomen und anderen Krankheitsmerkmalen von denen, die die Definition nicht erfüllten (ausgenommen die Kriterien, die benutzt wurden, um die Patienten einer der von uns festgelegten Überwachungs-Klassifikations-Kategorien zuzuordnen [Reyes M, et al. bisher unveröffentlichte Daten]). Diese Ergebnisse belegen, daß zu Forschungszwecken zusätzliche Untergruppeneinteilungen oder die Zusammenfassung von Krankheitsfällen in homogenere Gruppen für vergleichende Studien notwendig sind.

### **Notwendigkeit für klinische Untersuchungsstandards**

Unsere Erfahrungen zeigen, daß erschöpfte Personen häufig entweder inadäquate oder überzogene medizinische Untersuchungen erhalten. Im Chronic Fatigue Syndrome Überwachungsprogramm der CDC wurden alle Teilnehmer vor der Aufnahme durch einen Allgemeinarzt untersucht. Bei 18% konnten vorher bestehende medizinische Störungen gefunden werden, die für ihre chronisch erschöpfende Krankheit eine plausible Erklärung boten (Reyes M, et al. bisher unveröffentlichte Daten). Diese wurden entweder anhand der Routinelaboruntersuchung der bei der Aufnahme entnommenen Blutprobe aufgedeckt oder bei der Überprüfung verfügbarer medizinischer Unterlagen.

Wir glauben, daß oft ungeeignete Tests benutzt werden, um das Chronic Fatigue Syndrome bei chronisch erschöpften Personen zu diagnostizieren. Diese Praxis sollte verlassen werden.

### **Die Notwendigkeit eines umfassenden und integrativen Zugangs**

Die Komplexität des Chronic Fatigue Syndrome und die Existenz verschiedener Hindernisse für unser Verständnis von dieser Krankheit macht eine umfassende und integrative Annäherung an die Erforschung des Chronic Fatigue Syndrome und ähnlicher Erkrankungen wünschenswert. Die Absicht der folgenden vorgeschlagenen Leitlinien (Abbildung 2) ist die Vereinfachung einer solchen Annäherung.

### **Leitlinien für die klinische Untersuchung und das Studium des Chronic Fatigue Syndromes und anderer Krankheiten, die mit ungeklärter chronischer Erschöpfung assoziiert sind**

#### **Definition und klinische Untersuchung verlängerter Erschöpfung und chronischer Erschöpfung**

Verlängerte Erschöpfung ist definiert als selbstberichtete dauerhafte Erschöpfung, die 1 Monat oder länger dauert. Chronische Erschöpfung ist definiert als selbstberichtete dauerhafte oder wiederkehrende Erschöpfung für 6 oder mehr Monate.

Die Gegenwart von verlängerter oder chronischer Erschöpfung erfordert medizinische Untersuchungen, um zugrunde liegende oder mitwirkende Faktoren aufzudecken, die einer Behandlung bedürfen. Die weitere Diagnose oder Klassifikation von Fällen chronischer Erschöpfung ist ohne eine solche Abklärung nicht zulässig. Die folgenden Punkte sollten in die klinische Untersuchung einbezogen werden.

1. Eine eingehende Anamnese, die medizinische und psychosoziale Umstände zum Zeitpunkt des Erschöpfungsbeginns erfaßt, wie Depressionen oder

andere psychiatrische Störungen, Episoden medizinisch nicht erklärbarer Symptome, Alkohol- oder anderer Drogen/Medikamentenmißbrauch sowie die laufende Einnahme von verschriebenen bzw. selbstverordneten Medikamenten oder von Nahrungsergänzungstoffen.

2. Eine Untersuchung des geistigen Zustandes, um Auffälligkeiten der Stimmung, der intellektuellen Fähigkeiten, des Gedächtnis und der Persönlichkeit zu identifizieren. Besondere Aufmerksamkeit sollte Symptomen von Depressionen oder Angstzuständen, selbstzerstörerischen Gedanken und beobachtbaren Zeichen, wie z.B. einer psychomotorischen Retardierung, gewidmet werden. Der Nachweis einer psychiatrischen oder neurologischen Störung erfordert eine entsprechende psychiatrische, psychologische oder neurologische Untersuchung.

3. Eine gründliche körperliche Untersuchung.

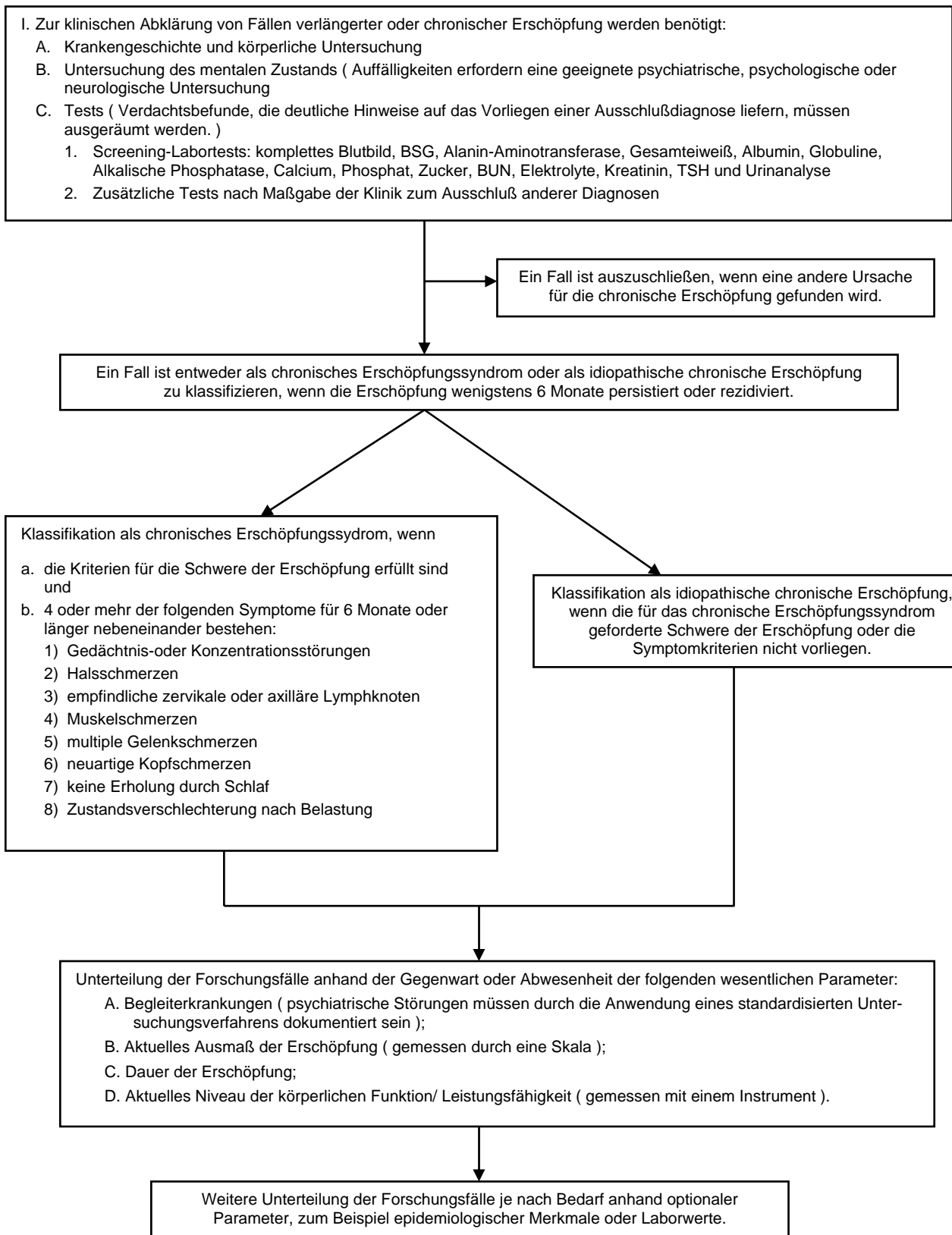
4. Eine begrenzte Anzahl von Labor-Screeningtests einschließlich komplettem Blutbild mit Leukozytendifferenzierung; Blutsenkung; Serumspiegel der Alanin-Aminotransferase, Gesamteiweiß, Albumin, Globuline, alkalische Phosphatase, Calcium, Phosphat, Glucose, Blut-Harnstoff-Stickstoff, Elektrolyte und Kreatinin; eine Bestimmung von TSH (die Schilddrüse stimulierendes Hormon) und eine Urinanalyse.

Eine routinemäßige Durchführung anderer Screeningtests hat für die Gesamtheit der Patienten keinen bekannten Wert. Trotzdem können weitere Tests im Einzelfall angezeigt sein, um eine andere Diagnose, wie zum Beispiel Multiple Sklerose, zu bestätigen oder auszuschließen. In diesen Fällen sollten zusätzliche Tests und Untersuchungsverfahren, die anerkannten klinischen Standards entsprechen, durchgeführt werden.

Die Anwendung von Tests, um das Chronic Fatigue Syndrome zu diagnostizieren (eher, um andere diagnostische Möglichkeiten auszuschließen), sollte nur im Rahmen von protokollgestützten Forschungen erfolgen. Die Tatsache, daß solche Tests der Erforschung des Krankheitsbildes dienen und keine Unterstützung bei Diagnose und Behandlung bieten, sollte dem Patienten erklärt werden.

Zur Diagnose des Chronic Fatigue Syndromes in der klinischen Praxis können keine zusätzlichen Tests - einschließlich Laboruntersuchungen und bildgebender Verfahren zur Darstellung des Gehirns - empfohlen werden. Tests sollten immer darauf ausgerichtet sein, andere Krankheitsursachen zu bestätigen oder auszuschließen. Beispiele spezifischer Tests, die die Diagnose des Chronic Fatigue Syndrome weder bestätigen noch ausschließen, sind serologische Tests auf Epstein-Barr Virus, Retroviren, Humanes Herpes Virus Typ 6, Enteroviren und Candida albicans, Untersuchungen der immunologischen Funktion einschließlich Zellpopulations- und Zellfunktionsdiagnostik sowie bildgebende Verfahren einschließlich Kernspintomographie und Untersuchungen des Kopfes mit Radionukliden (wie SPECT und PET).

**Abbildung 2. Untersuchung und Klassifikation ungeklärter chronischer Erschöpfung (BUN = blood urea nitrogen = Blut-Harnstoff-Stickstoff)**



Übersetzung von. "The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study"; Annals of Internal Medicine 1994; 121; 953-959.

### Bedingungen, die chronische Erschöpfung erklären

Die folgenden Bedingungen schließen einen Patienten von der Diagnose einer ungeklärten chronischen Erschöpfung aus.

1. Jede aktive medizinische Störung, die eine chronische Erschöpfung (31) erklären könnte, wie zum Beispiel unbehandelte Hypothyreose, Schlafapnoe, Narcolepsie oder iatrogen verursachte Beschwerden wie Medikamentennebenwirkungen.

2. Jede vorher diagnostizierte medizinische Störung, deren Ausheilung nicht klinisch zweifelsfrei dokumentiert ist und deren anhaltende Aktivität die chronische Erschöpfungskrankheit erklären könnte. Solche Störungen können vorbehandelte Malignome und nicht ausgeheilte Fälle von Hepatitis B oder C einschließen.

3. Jede frühere oder aktuelle Diagnose einer Depression mit psychotischen oder melancholischen Anteilen; Zykllothymie; Schizophrenie jeden Typs; alle Arten von paranoiden Störungen; jede Form von Demenz; Anorexia nervosa oder Bulimie.

4. Alkohol- oder Drogenmißbrauch in den letzten beiden Jahren vor Beginn der chronischen Erschöpfung und zu jedem Zeitpunkt danach.

5. Schwere Fettleibigkeit (32,33), die sich in einem Körpermassenindex von 45 oder mehr ausdrückt.  $\text{Körpermassenindex} = \frac{\text{Gewicht in Kilogramm}}{(\text{Körperlänge in Metern})^2}$ .

Vor einer weiteren Klassifikation muß jeder ungeklärte körperliche Untersuchungsbefund und jede Auffälligkeit bei Labortests oder bildgebenden Verfahren abgeklärt werden, der/die auf das Vorliegen einer ausschließenden Störung hinweist.

### Bedingungen, die keine adäquate Erklärung für chronische Erschöpfung bieten

Die folgenden Störungen schließen einen Patienten von der Diagnose einer ungeklärten chronischen Erschöpfung nicht aus.

1. Jede Störung, die primär durch Symptome definiert und die nicht durch diagnostische Laboruntersuchungen belegbar ist, einschließlich Fibromyalgie, Angstkrankheiten, funktionelle Störungen, nichtpsychotische und nichtmelancholische Depressionen, Neurasthenie und MCS (multiple chemical sensitivity).

2. Jede Störung unter einer spezifischen Therapie, die als angemessen dokumentiert und geeignet ist, alle mit dieser Störung verbundenen Symptome zu lindern. Solche Störungen schließen Hypothyreose, für die eine ausreichende Hormonsubstitution durch normale TSH-Spiegel, oder Asthma, für das eine adäquate Behandlung durch Lungenfunktions-tests und andere Untersuchungen belegt ist, ein.

3. Jede Störung, die vor der Entwicklung der chronischen Erschöpfung mit einer abschließenden

Therapie behandelt wurde, wie z.B. Borreliose oder Syphilis.

4. Jeder isolierte und ungeklärte körperliche Untersuchungsbefund, jede Abweichung bei Laborwerten oder bildgebenden Verfahren, der/ die nicht auf das Vorliegen einer ausschließenden Bedingung hinweist. Dies schließt einen erhöhten Titer Antinukleärer Antikörper ein, der ohne das Vorliegen weiterer labormäßiger oder klinischer Auffälligkeiten nicht geeignet ist, eine diskrete Bindegewebserkrankung zu belegen.

### Hauptkategorien der Klassifikation: Chronisches Erschöpfungssyndrom und idiopathische chronische Erschöpfung

Klinisch gesicherte, ungeklärte Fälle chronischer Erschöpfung können auf der Grundlage der folgenden Kriterien entweder in ein chronisches Erschöpfungssyndrom oder in eine idiopathische chronische Erschöpfung eingeteilt werden.

Ein Fall von chronischem Erschöpfungssyndrom ist definiert durch das Vorliegen folgender Bedingungen:

1) Klinisch gesicherte, ungeklärte, persistierende oder rezidivierende chronische Erschöpfung, die neu oder zeitlich bestimmbar eingesetzt hat (und nicht bereits lebenslang besteht); die nicht Folge einer noch anhaltenden Überlastung ist; die sich nicht wesentlich durch Ruhe bessert; und zu einer substantiellen Reduktion des früheren Niveaus der Aktivitäten in Ausbildung und Beruf sowie im sozialen oder persönlichen Bereich führt; und

2) das Vorkommen von vier oder mehr der folgenden Symptome, die alle für mindestens 6 aufeinanderfolgende Krankheitsmonate persistierend oder rezidivierend nebeneinander bestanden haben müssen und der Erschöpfung nicht vorausgegangen sein dürfen:

- selbstberichtete Einschränkungen des Kurzzeitgedächtnisses oder der Konzentration, die schwer genug sind, eine substantielle Reduktion des früheren Niveaus der Aktivitäten in Ausbildung und Beruf sowie im sozialen oder persönlichen Bereich zu verursachen;
- Halsschmerzen;
- empfindliche Hals- und Achsellymphknoten;
- Muskelschmerzen;
- Schmerzen mehrerer Gelenke ohne Schwellung und Rötung;
- Kopfschmerzen eines neuen Typs, Musters oder Schweregrades;
- keine Erholung durch Schlaf;
- Zustandsverschlechterung für mehr als 24 Stunden nach Anstrengungen.

Die benutzte Methode zur Festlegung dieser und aller anderen Symptome (z.B. eine vom Untersucher entwickelte, vorgegebene Checkliste oder ein Spontanbericht des untersuchten Probanden) sollte spezifiziert werden.

Ein Fall von idiopathischer chronischer Erschöpfung ist definiert als klinisch evaluierte, ungeklärte chronische Erschöpfung, welche die Kriterien für ein chronisches Erschöpfungssyndrom nicht erfüllt. Die Gründe, weshalb die Kriterien nicht erfüllt wurden, sollten spezifiziert werden.

### **Untergruppeneinteilung und Zusammenfassung der Hauptklassifikationskategorien**

In formalen Untersuchungen sollten Fälle von CFS oder idiopathischer chronischer Erschöpfung vor der Analyse in Untergruppen eingeteilt oder im Verlauf der Analyse aufgrund des Vorhandenseins bzw. Nichtvorhandenseins wesentlicher Variablen, die routinemäßig in allen Studien festgestellt werden sollten, zusammengefaßt werden. Eine darüber hinausgehende Untergruppeneinteilung könnte anhand optionaler Variablen vorgenommen werden, die spezifischen Forschungsinteressen Rechnung tragen.

### **Wesentliche Untergruppenvariablen**

1. Jeder parallel bestehende klinisch relevante medizinische oder neuropsychiatrische Umstand, der die chronische Erschöpfung nicht erklärt.

Die An-/oder Abwesenheit, die Klassifikation und der Zeitverlauf des Beginns neuropsychiatrischer Beschwerden sollten durch die Benutzung veröffentlichter und frei zugänglicher Instrumente wie das Composite International Diagnostic Instrument (34), das National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schema (35) und das Structured Clinical Interview for DSM-III(R) (36) erfaßt werden.

2. Das augenblickliche Stadium der Erschöpfung, einschließlich subjektiver und äußerlich wahrnehmbarer Aspekte.

Diese Stadien sollten mit Hilfe veröffentlichter oder allgemein verfügbarer Instrumente gemessen werden. Als Beispiel sind die Instrumente von Schwartz und Kollegen (37), von Piper und Kollegen (38), von Krupp und Kollegen (39), Chalder und Kollegen (40) sowie Vercoulen und Kollegen (41) zu nennen.

3. Gesamtdauer der Erschöpfung.

4. Das augenblickliche Niveau des gesamten funktionellen Erscheinungsbilds, wie es mit veröffentlichten oder allgemein verfügbaren Instrumenten gemessen werden kann, z.B. mit dem Medical Outcomes Study Short Form 36 (42) und dem Sickness Impact Profile (43).

### **Optionale Variablen zur Untergruppeneinteilung**

Beispiele für optionale Variablen:

1. Epidemiologische und laborchemische Merkmale von spezifischem Forschungsinteresse.

Beispiele schließen ein in der Krankengeschichte mit Labordaten dokumentiertes oder selbstberichtetes Infektionsgeschehen zu Beginn der Erschöpfungskrankheit, einen abrupten (kurzfristigen) Anfang der Krankheit und das Vorhandensein bzw. der Titer bestimmter immunologischer Marker ein.

2. Messungen der physikalischen Funktionen, quantifiziert durch Methoden wie Ergometrie oder bewegungserfassende Verfahren.

### **Diskussion**

Verschiedene allgemeine Gesichtspunkte müssen berücksichtigt werden, wenn diese Leitlinien bestimmungsgemäß angewendet werden sollen. Zunächst ist die Hauptabsicht des vorgeschlagenen Schemas und der Leitlinien, einen systematischeren und umfassenderen Zugang zur Erfassung von Daten über das CFS und ähnlicher Krankheitsbilder zu erleichtern. Entsprechend sind diese Instrumente zum Gebrauch als Standardreferenz gedacht. Wie auch immer, keine der Komponenten, die revidierte Falldefinition des Chronischen Erschöpfungssyndroms eingeschlossen, kann als endgültig angesehen werden. Diese Forschungswerkzeuge werden sich in dem Maße weiterentwickeln, in dem neue Erkenntnisse gewonnen werden. Keine der Bestimmungen dieser Leitlinien, speziell die Definition der idiopathischen chronischen Erschöpfung und der Untergruppen des chronischen Erschöpfungssyndroms, legt neue klinische Entitäten fest. Diese Definitionen wurden vielmehr zur Vereinfachung vergleichender Studien angelegt. Schließlich sollte ein allgemeiner Verweis auf diese Leitlinien eine klare und detaillierte methodologische Beschreibung nicht ersetzen, wenn über Forschungsarbeiten berichtet wird. Das Fehlen detaillierter Informationen über Quellen, Auswahl und Evaluation von Studienteilnehmern (incl. Kontrollgruppen), Falldefinitionen und Meßtechniken in Berichten über CFS-Forschung hat wesentlich zu unseren derzeitigen Schwierigkeiten bei der Interpretation von Forschungsergebnissen beigetragen.

Einige besondere Gesichtspunkte der klinischen Abklärung verdienen es, hervorgehoben zu werden. Das Hauptziel bei der klinischen Untersuchung einer Person mit ungeklärter Erschöpfung ist die Identifikation und Behandlung zugrunde liegender und mitwirkender Faktoren. Diese Abklärung sollte, wo immer dies möglich ist, vor dem Ablauf von 6 Monaten beginnen. Da die Gegebenheiten jeglicher klinischer Untersuchung von Patient zu Patient variieren, wurden unsere Empfehlungen auf die Aspekte klinischer Abklärung beschränkt, die generell auf alle Patienten übertragen werden können. Im Hinblick auf die klinisch-psychiatrische Abklärung erschöpfter Personen halten

wir die Prüfung der geistig-seelischen Verfassung für die niedrigste akzeptable Untersuchungsebene. Obwohl eine strukturierte psychiatrische Evaluation aller Patienten mit Erschöpfung im höchsten Maße wünschenswert wäre, erkennen wir die praktischen Probleme bei der Umsetzung einer solchen Empfehlung an. Die Diagnose eines Chronischen Erschöpfungssyndroms sollte die Behandlung zusätzlich bestehender Störungen, insbesondere von Depressionen, nicht verhindern. Viele Umstände, die primär eine chronische Erschöpfung verursachen können, schließen die Diagnosen CFS oder idiopathische chronische Erschöpfung aus. Im Anbetracht des Umfangs und der Komplexität menschlicher Krankheiten bevorzugten wir die Angabe von Leitlinien zur Identifikation solcher Ausschlußbedingungen gegenüber einer entsprechenden Auflistung. In einigen Fällen identifizierten wir allerdings spezifische Ausschlußkriterien. Ausgeprägte Fettleibigkeit macht die Diagnose ungeklärter Symptome, wie Erschöpfung oder Gelenkschmerzen, extrem schwierig. Aus praktischen Gründen unterscheiden wir zwischen verschiedenen psychiatrischen Krankheitsbildern. Es ist schwierig, die für CFS typischen Symptome im Rahmen von Störungen wie psychotischen Depressionen oder Schizophrenien zu interpretieren. Wichtiger noch, der Schwerpunkt der Behandlung dieser Patienten sollte auf ihrer chronischen psychiatrischen Erkrankung liegen. Andererseits haben wir andere psychiatrische Krankheitsbilder, wie z.B. Angststörungen oder weniger schwere Depressionsformen, nicht als Grundlage für einen Ausschluß benutzt. Solche psychiatrischen Auffälligkeiten werden bei Patienten mit chronischer Erschöpfung und CFS häufig gesehen und der Ausschluß von Personen mit diesen Erkrankungen würde Anstrengungen, die Rolle von psychiatrischen Störungen bei Erschöpfungskrankheiten aufzuklären, grundlegend behindern. Die Lösung dieses Problems erscheint besonders wichtig. Diese Abschnitte der Leitlinien stimmen mit den Empfehlungen eines NIH-Workshops aus dem Jahre 1991 überein, wonach Fälle chronischer Erschöpfung, denen bestimmte, allerdings nicht alle Formen psychiatrischer Krankheitsbilder vorausgehen, als chronisches Erschöpfungssyndrom klassifiziert werden können.

Die revidierte Falldefinition des chronischen Erschöpfungssyndroms baut auf der 1988er Working Case Definition des chronischen Erschöpfungssyndroms (1) auf. Das Ziel unserer Revision war es, einigen Punkten der Kritik (25) an dieser Definition Rechnung zu tragen und eine systematischere Datensammlung auf internationaler Ebene zu ermöglichen. Wir ließen alle Forderungen nach physischen Zeichen bei unseren Einschlusskriterien fallen, da wir die Ansicht teilen, daß ihr Vorhandensein in früheren Studien unzuverlässig dokumentiert wurde. Die Zahl der geforderten Symptome wurde von 8 auf 4 und die Liste der Symptome von 11 auf 8 reduziert, da wir der Auffassung zustimmen, daß eine größere Symptomenzahl den restriktiven Charakter der 1988er CFS Working Case Definition erhöhte, ohne die Homogenität der Fälle zu erhö-

hen (Reyes M. et al., nicht veröffentlichte Daten). Ob über die chronische Erschöpfung hinaus irgendwelche Symptomkriterien beibehalten werden sollten, verursachte unter den Autoren die meisten Unstimmigkeiten. Meinungsunterschiede traten zwischen denen auf, die einen restriktiveren Zugang (über multiple Symptomkriterien) favorisierten, wie es in der 1988er CFS Working Case Definition der Fall war, und denen, die eine breitere Definition des CFS (mit weniger Symptomkriterien) vorzogen, wie es in der australischen (3) und der britischen (4) CFS-Falldefinition zum Ausdruck kam. Diejenigen, die sich zugunsten multipler Symptome aussprachen, argumentierten, daß die Benutzung vielfältiger Symptome die empirisch-klinische Bedeutung des CFS als klare Entität am besten widerspiegeln; andere führten an, daß keine Symptome als spezifisch für CFS aufgezeigt werden konnten (28) und einige Studien nahe legen, daß eine Forderung nach multiplen Symptomen die Auswahl der Fälle hin zu denen mit psychiatrischen Störungen verzerrt (28,44). Der Dissens über diese wichtige Streitfrage unterstreicht die Notwendigkeit, spezifische Merkmale des CFS und der Gültigkeit jedweder CFS-Falldefinition festzulegen.

Die Entwicklung einer Arbeitsdefinition von Erschöpfung war ein Problem, da die Vorstellung von Erschöpfung selbst unklar ist (45,46). In unserer Konzeption des chronischen Erschöpfungssyndroms bezieht sich das Symptom der Erschöpfung auf schwere mentale und physische Erschöpfung, die sich von Somnolenz (Schläfrigkeit) oder Motivationsmangel unterscheidet und die nicht in einen Zusammenhang mit Belastung oder diagnostizierbaren Krankheiten zu bringen ist. Wir behielten die Forderung nach einer sechsmonatigen Dauer der Erschöpfung bei, um den Vergleich mit früheren CFS-Fällen zu erleichtern. Die Forderung nach einer "durchschnittlichen Tagesaktivität unter 50%" wurde aufgegeben, da der Grad der Einschränkung schwer zu verifizieren ist.

Wir definierten den Zustand der "chronischen idiopathischen Erschöpfung", um die Aufmerksamkeit auf die Notwendigkeit der Klärung der Frage zu lenken, wie andere Formen ungeklärter chronischer Erschöpfung mit dem chronischen Erschöpfungssyndrom in Zusammenhang stehen.

Unsere Strategie, Untergruppen der Hauptklassifikationskriterien festzulegen, hängt vom Datenmaterial ab, das durch die standardisierte Untersuchung von Patienten mit chronischer Erschöpfung verfügbar wird. Die Untergruppeneinteilung anhand der wesentlichen Variablen wird eine Basis- bzw.: Kerndatensammlung unterstützen. Zusätzliche Untergruppeneinteilungen mit optionalen Variablen werden Forschern eine deutliche Flexibilität bei der Definition gesonderter Untergruppen zur Beantwortung spezifischer Forschungsfragen erlauben.

Die letzte Frage, der wir uns zuwenden wollen, ist der

Name "Chronisches Erschöpfungssyndrom". Wir sympathisieren mit denen, die befürchten, daß dieser Name die Krankheit verharmlosen könnte. Die mit CFS verbundenen Einschränkungen sind nicht trivial. Dennoch glauben wir, daß eine Änderung des Namens ohne adäquate wissenschaftliche Rechtfertigung zu Verwirrung führen und Fortschritte, die Aufmerksamkeit von Öffentlichkeit, klinischer Medizin und Forschung auf diese Krankheit zu lenken, unterminieren könnte. Wir unterstützen einen Namenswechsel dann, wenn mehr über den zugrunde liegenden pathophysiologischen Prozeß oder Prozesse, die mit dem CFS oder chronischer Erschöpfung assoziiert sind, bekannt ist.

## Anhang

\* Die folgenden Personen sind Mitglieder der International Chronic Fatigue Syndrome Study Group : National Institutes of Health, Bethesda, Maryland: Ann Schluenderberg, ScD; University of Colorado: James F. Jones, MD; Prince Henry Hospital and University of New South Wales, Sydney, Australia: Andrew R.Lloyd, MD, FRACP; King's College School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom: Simon Wessly, MRCP, MRC Psych; Polyclinic Medical Center ad Pennsylvania: Nelson M.Gantz, MD; Texas A & M University Health Science Center ad Scott & White Memorial Hospital, Temple, Texas: Gary P.Holmes, MD; University of Washington Medical Center, Seattle, Washington: Dera Buchwald, MD; University of Toronto, Toronto, Canada: Susan Abbey, MD, FRCP(C); University of California, San Francisco, San Francisco, California: Jay A. Levy, MD; Food ad Drug Administration, Rockville, Maryland: Heidi Jolson; MD, PHD; Lake Tahoe Medical Center, Incline Village, Nevada: Daniel L. Peterson, MD; University Hospital Nijmegen, Nijmegen, the Netherlands: Jan H.M.M. Vercoulen, PhD; Centro Regionale di Riferimento Oncologico, Aviano, Italy: Umberto Tirelli, MD; Karolinska Institute at Hddinge University Hospital, Stockholm, Sweden: Birgitta Evengard, MD; New Jersey Medical School, Newark, New Jersey: Benjamin H. Natelson, MD; Centers for Disease Control ad Prevention, Atlanta, Georgia: Lea Steele, Michele Reyes, ad William C.Reeves, MD.

*Danksagungen:* Die Autoren danken Carla Arpino, Judy Basso, Lyria Boast, Janet K.Dale, Karen Ezrine, Mary Grambs, K.Kimberly Kenney, Teruo Kitani, David Klonoff, Dorothy Knight, Gerhard R.F. Krueger, Hirohiko Kuratsune, Gudrun Lindh, Lars Lindquist, Lisa Livens, Alison Mawle, David McCluskey, John O'Connor, Orvalene Prewitt, Bonnie Randall, Karen B. Schmaling, Scott Schmidt, John Stewart, Lars Wahlstrom, Denis Wakefield, and Andrew Wilson.

*Nachdrucke der Originalarbeit:* Keiji Fukuda, MD, PHD, Mailstop A15, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333.

### Anschriften der Autoren:

**Drs. Fukuda and Dobbins:** Mailstop A15, Division of Viral and Rickettsial Diseases, National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, 1600 Clifton Road, Atlanta, GA 30333.

**Dr. Strauss:** Clinical Center Room 11N228, Laboratory of Clinical Investigation, National Institutes of Health, 9000 Rockville Pike, Bethesda, MD 20892.

**Dr. Hickie:** School of Psychiatry and Department of Infectious Diseases and Immunology, Prince Henry Hospital, University of New South Wales, Little Bay, NSW, 2036, Australia.

**Dr. Sharpe:** University of Oxford, Department of Psychiatry, Warneford Hospital, Oxford, OX3 7Jx, United Kingdom.

**Dr. Komaroff:** Division of General Medicine, Brigham and Women's Hospital, 75 Francis Street, Boston, MA 02115.

## References

1. **Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et al.** Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med.* 1988;108:387-9.
2. **Lloyd AR, Wakefield D, Boughton C, Dwyer J.** What is myalgic encephalomyelitis? [Letter]. *Lancet.* 1988;1:1286-7.
3. **Lloyd AR, Hickie I, Boughton CR, Spencer O, Wakefield D.** Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust.* 1990;153:522-8.
4. **Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, Borysiewicz LK, Clare AW, David A, et al.** A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med.* 1991;84:118-21.
5. **Holmes GP.** The chronic fatigue syndrome. In: Schlossberg D, ed *Infectious Mononucleosis.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1989:172-93.
6. **Klonoff DC.** Chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis.* 1992;15:812-23.
7. **Shafraan SD.** The chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1991;90:730-9.
8. **Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Wakefield D.** The treatment of chronic fatigue syndrome: science and speculation. *Am J Med.* 1994;96:544-50.
9. **Wilson A, Hickie I, Lloyd A, Hadzi-Pavlovic D, Boughton C, Dwyer J, et al.** Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. *BMJ.* 1994;308:756-9.
10. **Peterson PK, Schenck CH, Sherman R.** Chronic fatigue syndrome in Minnesota. *Minn Med.* 1991;74:21-6.
11. **Manu P, Matthews DA, Lane TJ.** The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue. A prospective evaluation and follow-up. *Arch Intern Med.* 1988;148:2213-7
12. **Manu P, Matthews DA, Lane TJ.** Panic disorder among patients with chronic fatigue. *South Med J* 1991;84:451-6.
13. **Manu P, Lane TJ, Matthews DA.** Somatization disorder in patients with chronic fatigue. *Psychosomatics.* 1989;30:388-95.
14. **Kruesi MJ, Dale J, Straus SE.** Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychiatry.* 1989;50:53-6.
15. **Wessely S, Powell R.** Fatigue syndromes: a comparison of chronic postviral fatigue with neuromuscular and affective disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:940-8.
16. **Swartz MN.** The chronic fatigue syndrome-one entity or many? *N Engl J Med.* 1988;319:1726-8.
17. **Pawlikowska T, Chalder T, Hirsch SR, Wallace P, Wright DJ, Wessely SC.** Population based study of fatigue and psychological distress. *BMJ.* 1994;308:763-6.
18. **Price RK, North CS, Wessely S, Fraser VJ.** Estimating the prevalence of chronic fatigue syndrome and associated symptoms in the community. *Public Health Rep.* 1992;107:514-22.
19. **Walker EA, Katon WJ, Jemelka RP.** Psychiatric disorders and medical care utilization among people in the general population who report fatigue. *J Gen Intern Med.* 1993;8:436-40.
20. **Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB.** Chronic fatigue in primary care. Prevalence patient characteristics, and outcome. *JAMA.* 1988;206:929-34.
21. **Sharpe M, Hawton K, Seagroatt V, Pasvol G.** Follow up of patients presenting with fatigue to an infectious diseases clinic. *BMJ.* 1992;305:147-52.
22. **Bates DW, Schmitt W, Buchwald D, Ware NC, Lee J, Thoyer E, et al.** Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med.* 1993;153:2759-65.

23. **Mawle AC, Reyes M, Schmid DS.** Is chronic fatigue syndrome an infectious disease ? *Infect Agents Dis.* 1994;2:333-41.
24. **Schluederberg A, Straus SE, Peterson P, Blumenthal S, Komaroff AL,** Spring SB, et al. NIH conference. Chronic fatigue syndrome research. Definition and medical outcome assessment. *Ann Intern Med.* 1992;117:325-31.
25. **Straus SE.** Defining the chronic fatigue syndrome [Editorial]. *Arch Intern Med.* 1992;152:1569-70
26. **Matthews DA, Lane TJ, Manu P.** Definition of the chronic fatigue syndrome [Letter]. *Ann Intern Med.* 1988;109:511-2.
27. **Holmes GP, Kaplan JE, Schonberger LB, Straus SE, Zegans LS, Gantz NM, et al.** Definition of the chronic fatigue syndrome [Letter]. *Ann Intern Med.* 1988;109:511-2.
28. **Hickie I, Lloyd A, Hadzi-Pavlovic D, Parker G, Bird K, Wakefield D.** Can the chronic fatigue syndrome be defined by distinct clinical features? *Psychol. Med.* [In press.]
29. **Gunn WJ, Connell DB, Randall B.** Epidemiology of chronic fatigue syndrome: the Centers for Disease Control study. In: Bock G, Whelan J, eds. *Chronic Fatigue Syndrome.* New York: Wiley; 1993:83-101. (Ciba Foundation symposium 173).
30. **Lane TJ, Matthews DA, Manu P.** The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *Am J Med Sci.* 1990;299:313-8.
31. **Kroenke K.** Chronic fatigue: frequency, causes, evaluation, and management. *Compr. Ther.* 1989;15:3-7.
32. **Kuczmarski RJ.** Prevalence of overweight and weight gain in the United States. *Am J Clin Nutr.* 1992;55 (2 Suppl): 495S-502S.
33. **Bray GA.** Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(2 Suppl):488S-94S.
34. **Robins LN, Wing J, Wittchen HU, Helzer JE, Babor TF, Burke J, et al.** The Composite International Diagnostic Interview. An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Arch Gen Psychiatry.* 1988;45:1069-77.
35. **Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS.** National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule. Its history, characteristics, and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:381-9.
36. **Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, First MB.** The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). I: History, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49:624-9.
37. **Schwartz JE, Jandorf L, Krupp LB.** The measurement of fatigue: a new instrument. *J Psychosom Res.* 1993;37:753-62.
38. **Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ, Perketich S, Paul SM, Weller S.** The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue. In: Funk SG, Tournquist PM, Campagne MT, Archer Gopp L, Wiese RA, eds. *Key Aspects of Comfort. Management of Pain, Fatigue and Nausea.* New York: Springer; 1989:199-208.
39. **Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD.** The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121-3.
40. **Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, Watts L, Wessely S, Wright D, et al.** Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res.* 1993;37:147-53.
41. **Vercoulen JH, Swanink CM, Fennis JF, Galama JM, van der Meer JW, Bleijenberg G.** Dimensional assessment of chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res.* 1994;38:383-92.
42. **Ware JE Jr, Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473-83.
43. **Bergner M, Bobbitt RA, Carter WB, Gilson BS.** The **Sickness Impact Profile:** development and final revision of a health status measure. *Med Care.* 1981;XIX:787-805.
44. **Katon W, Russo J.** Chronic fatigue syndrome criteria. A critique of the requirement for multiple physical complaints. *Arch Intern Med.* 1992;152:1604-9.
45. **Lewis G, Wessely S.** The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *J Epidemiol Community Health.* 1992;46:92-7.
46. **Barofsky I, Legro MW.** Definition and measurement of fatigue. *Rev Infect Dis.* 1991;13(Suppl 1):S94-7.