



**Fatigatio e.V.**

Bundesverband  
Chronisches Erschöpfungssyndrom  
ME/CFS

**Schriftenreihe**

**Informationen, Konzepte und Erfahrungen Nr. 30**

**Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom:**

# **Diagnose und Management bei jungen Menschen: Eine Einführung**



Peter C. Rowe, Rosemary A. Underhill, Kenneth J. Friedman, Alan Gurwitt, Marvin S. Medow,  
Malcolm S. Schwartz, Nigel Speight, Julian M. Stewart, Rosamund Vallings, Katherine S. Rowe

**ME/CFS**

# 1 EINFÜHRUNG UND ÜBERBLICK

Die pädiatrische Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) ist eine komplexe Krankheit, die durch überwältigende Fatigue und einen erheblichen Verlust der körperlichen und kognitiven Funktionen gekennzeichnet ist. Die Ätiologie ist ungewiss und es gibt keine kurative Behandlung. Das wichtigste Merkmal ist, sich ständig krank zu fühlen (Unwohlsein) und die Post-Exertionellen Symptome (Symptomverschlechterung nach minimaler körperlicher oder geistiger Anstrengung). Diese Verschlechterung nach Belastung kann stunden-, tage- oder wochenlang anhalten und wird nicht durch Ruhe oder Schlaf gelindert. Weitere Symptome sind ein nicht erholsamer oder gestörter Schlaf, kognitive Beeinträchtigungen und eine Vielzahl von immunologischen, neurologischen und vegetativen Symptomen. Orthostatische Intoleranz (OI) ist eine häufige komorbide (begleitende) Erkrankung.

Signifikante pathophysiologische Veränderungen bei ME/CFS zeigen, dass es sich um eine organische/körperliche Krankheit handelt. Sekundäre psychologische Symptome können bei einigen Patienten vorhanden sein wie auch bei vielen anderen chronischen Erkrankungen, aber psychologische Faktoren haben sich nicht als die Ursache erwiesen.

## 1.1 Fachbegriffe

Myalgische Enzephalomyelitis (ME) und Chronisches Fatigue Syndrom (CFS) sind die Namen, die für zwei gut dokumentierte Clusterausbrüche einer klinisch ähnlichen Krankheit in London, Großbritannien, 1955 und in Nevada, USA, 1984 vergeben wurden. Für ME und CFS wurden mehrere verschiedene, sich überschneidende Falldefinitionen veröffentlicht, um bei der Diagnose sporadischer Fälle zu helfen. In Forschungsstudien wird eher der Begriff CFS verwendet, weil dazu eine Falldefinition geschrieben wurde (1). Der Name CFS wurde wegen Verharmlosung der Krankheit kritisiert (2) und kann mit dem unspezifischen Begriff der chronischen Müdigkeit (Chronische Fatigue/CF) verwechselt werden, was ein häufiges Symptom bei anderen Krankheiten beschreibt. Die Weltgesundheitsorganisation stuft ME als eine Krankheit des zentralen Nervensystems unter G93.3 (3) ein.

Weniger gebräuchliche Namen für die Krankheit sind Chronisches-Fatigue-Immun-Dysfunktions-Syndrom (CFIDS), Myalgische Enzephalopathie und Neuroendokrines Immundysfunktions-Syndrom. Im Jahr 2015 wurden ein neuer Name, SEID (Systemic Exertion Intolerance Disease) und eine neue Falldefinition vorgeschlagen (2). Derzeit wird der neue Name diskutiert und die neue Falldefinition ist noch nicht klinisch validiert. Diese Publikation wird das Akronym ME/CFS verwenden. Die Symptome von ME/CFS folgen manchmal auf eine akute Erkrankung wie die Grippe oder eine infektiöse Mononukleose (4). Wenn innerhalb von 6 Monaten keine Symptome mehr vorliegen, wird der Begriff Postinfektiöses Fatigue-Syndrom verwendet, um die Krankheit zu beschreiben.

## 1.2 Epidemiologie

Die Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom ist weltweit endemisch. Die meisten Fälle sind spora-

disch, aber es sind weltweit Clusterausbrüche aufgetreten. Bei mehreren Ausbrüchen war die Krankheit bei Schülern stark ausgeprägt (5, 6). In sporadischen Fällen wird nicht angenommen, dass die Krankheit durch zufälligen Kontakt übertragen wird. ME/CFS betrifft alle Altersgruppen, ethnische Gruppen und sozioökonomischen Gruppen. Bei sporadischer ME/CFS treten zwei Altersspitzen bei Krankheitsbeginn auf; im Alter von 11–19 Jahre bei jungen Patienten und 30–39 Jahre bei Erwachsenen (7). **Obwohl Jugendliche wahrscheinlicher als jüngere Kinder ME/CFS haben, entwickeln bereits Kinder im Alter von 2 Jahren diese Krankheit (5, 8). Bei Jugendlichen haben etwa 3–4-mal so viele Mädchen wie Jungen ME/CFS.** Es gibt weniger Daten über das Geschlechterverhältnis bei jüngeren Kindern. Die Schätzungen der Prävalenz der pädiatrischen ME/CFS variieren in verschiedenen Studien von 0,1 bis 0,5% (9, 10). Forschungsstudien haben gezeigt, dass 84 bis 91% der erwachsenen Patienten, die die diagnostischen Kriterien für ME/CFS erfüllen, nicht diagnostiziert wurden (11, 12). Uns ist bekannt, dass eine vergleichbare Studie an Kindern und Jugendlichen durchgeführt wurde (13).

## 1.3 Krankheitsbildbeschreibung, Verlauf der Erkrankung, Prognose

Die Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom kann plötzlich, allmählich oder mit einer abrupten Zunahme der Intensität und Häufigkeit vorher milderer chronischer Symptome beginnen. Es kann eine Vorgeschichte von wiederholten kleineren schubförmigen und remittierenden prodromalen Erkrankungen in den Monaten oder Jahren vor dem Beginn der Erkrankung geben. Ein akuter Beginn mit Fieber und virusähnlichen Symptomen ist häufig. Der Beginn kann auch durch schwere orthostatische Symptome gekennzeichnet sein. ME/CFS kann nach einer bekannten Krankheit wie der infektiösen Mononukleose auftreten (4). Ein allmählicher Beginn ist bei jüngeren Kindern häufiger und kann über Monate oder Jahre anhalten.

Während alle Patienten einen erheblichen Verlust an körperlicher und kognitiver Funktion erfahren, gibt es ein breites Schweregrad-Spektrum. Leicht betroffene Jugendliche können ganz regulär oder nur teilweise noch die Schule besuchen, müssen aber möglicherweise den Sport und die außerschulischen Aktivitäten einschränken und haben häufige Schulabwesenheiten. **ME/CFS hat sich als die häufigste Ursache für langfristige Abwesenheit von der Schule erwiesen (9, 13–16). Stärker betroffene junge Menschen können auf einen Rollstuhl angewiesen sein, das Haus nicht mehr verlassen oder bettlägerig sein. Stärker Beeinträchtigte können sogar Schwierigkeiten haben, an Hausunterricht teilzunehmen.** Bei Jugendlichen mit ME/CFS ist nach eigenen Angaben die Lebensqualität insgesamt oft geringer als bei anderen Krankheiten wie Diabetes, Epilepsie und Mukoviszidose (17, 18).

Die Symptome schwanken oft stark im Laufe des Tages sowie von Tag zu Tag. Häufig kommen Patienten nach dem Erwachen nur langsam in Schwung, haben aber oftmals später am Tag eine Verbesserung. Ein typisches Merkmal von ME/CFS ist eine verminderte Funktionsfähigkeit nach einer Aktivität (körperlicher, kognitiver oder emotionaler Art, orthostatischer Stress oder akademischer Druck) – von Patienten oft als „Crash“ bezeichnet – mit längerer Erholungszeit. Bei Mäd-

chen sind die ME/CFS-Symptome während oder kurz vor der Menstruation oft schlechter. Das von Tag zu Tag unvorhersehbare Funktionsniveau kann die Planung von Beschulung, geselligen Ausflügen oder familiären Verpflichtungen beeinträchtigen.

Der Verlauf von ME/CFS ist sehr unvorhersehbar, muss aber oft in Jahren gemessen werden, nicht in Wochen oder Monaten. Remissionen und Rückfälle sind häufig. Rückfälle können durch Überanstrengung, Infektionskrankheiten oder fehlende Erholung nach einem „Crash“ (siehe oben) verursacht werden. Drastische Verbesserungen treten manchmal in den ersten 4 Jahren auf, aber eine langsame Verbesserung im Laufe der Zeit ist wahrscheinlicher.

Es ist allgemein anerkannt, dass junge Menschen mit ME/CFS eine günstigere Prognose haben als Erwachsene. Es gab nur wenige Studien mit ausreichender Probandenzahl und Dauer der Nachbeobachtung, um von den Ergebnissen überzeugt zu sein, aber Faktoren wie Schwere der Symptome oder Alter zu Beginn der Erkrankung haben sich nicht als zuverlässige Anzeichen für langfristige Ergebnisse erwiesen. In einer Nachuntersuchung an fast 700 Jugendlichen lag die durchschnittliche Krankheitsdauer derjenigen, die von einer „Genesung“ berichten, bei 4–5 Jahren mit einer Schwankung von 1 bis 15 Jahren. **Nach 5 Jahren berichteten 60% der Jugendlichen über eine Erholung, nach 12 Jahren 88%. Von denjenigen, die von einer Erholung berichteten, gab etwa ein Drittel an, ihre Aktivitäten geändert zu haben, um sich weiterhin gut zu fühlen (19). Mehrere andere Studien belegten, dass sich viele Patienten zwar erholten, 20–48% jedoch keine Besserung zeigten oder sogar schlimme Fatigue und körperliche Beeinträchtigung in den nachfolgenden 2 und 13 Jahren (20–22) aufwiesen.** Selbst von denjenigen, die von einer vollständigen Genesung berichten, beschreiben viele anhaltende Symptome, die von gesunden Menschen nicht berichtet werden (20).

Das Feedback von Jugendlichen zeigte, dass ein ganz wichtiger Faktor für ihr späteres Wirken als Erwachsene die Bemühungen waren, die unternommen wurden, es ihnen zu ermöglichen, weiterhin an der Bildung teilzuhaben. Diese mögen relativ unkonventionellen Wegen gefolgt sein, aber sie ermöglichten es ihnen, sozial verbunden zu bleiben und das Gefühl zu haben, dass sie ihre Ziele ganz oder teilweise erreichen können. Von dieser Gruppe waren mehr als 95% in Teil- oder Vollzeit entweder studierend oder arbeitend (23).

## 1.4 Diagnose

Derzeit ist kein gültiger, zuverlässiger Labortest verfügbar, der die Diagnose bestätigt. Die Diagnose von ME/CFS ist rein klinisch und basiert auf der Vorgeschichte und dem Ausschluss anderer Fatigue-Erkrankungen durch körperliche Untersuchungen und medizinische Tests. Routinelaborparameter sind in der Regel unauffällig. **Wird das typische Symptommuster nicht erkannt, wird die Diagnose übersehen. Die Diagnose hängt davon ab, ob die Symptome des Patienten die Kriterien einer von mehreren sich überschneidende Falldefinitionen (1, 2, 24–27) erfüllen.** Die meisten Falldefinitionen wurden für Erwachsene entwickelt und können einige junge Menschen mit ME/CFS ausschließen. Einige Falldefinitionen sind auch ziemlich komplex für eine Verwendung in der

Grundversorgung und einige verlangen nicht einmal, dass das Kardinalsymptom, eine Verschlechterung der Symptome nach Belastung, vorliegt. Wir empfehlen die im Abschnitt „4. Klinische Diagnose“ aufgeführten diagnostischen Kriterien.

## 1.5 Rolle des Arztes oder anderer Therapeuten für Diagnose und Krankheitsmanagement

Jugendliche, die ME/CFS zu haben scheinen, sollten von einem Arzt begutachtet werden. Eine umfassende Anamnese, eine gründliche körperliche Untersuchung und entsprechende Laboruntersuchungen sind notwendig, um die Diagnose zu stellen und um andere Fatigue-Erkrankungen auszuschließen. Komorbide Erkrankungen sind weit verbreitet und erfordern eine angemessene Behandlung (siehe 4.5 Komorbide Erkrankungen). Einige Patienten mit einer Erstdiagnose von ME/CFS entwickelten später eine andere behandelbare Krankheit.

**Die Diagnosestellung bringt dem Patienten und den Eltern häufig eine große Erleichterung. Die frühzeitige Diagnose von ME/CFS kann die Auswirkungen der Krankheit durch rechtzeitige Unterstützung und Intervention mildern. Der eindeutige Rat zur Vermeidung von Überanstrengung kann dazu beitragen, Verschlechterungen zu vermeiden und Verbesserungen zu erreichen.**

Da es keine Medikamente oder Interventionen gibt, die ME/CFS heilen könnten, konzentriert sich die klinische Versorgung auf die Behandlung von Symptomen und die Verbesserung der Funktion.

Ein Krankheitsmanagementplan kann Folgendes beinhalten:

- Aufklärung des Patienten, der Eltern, der Familie und der Schule über die Krankheit (z. B. durch Handouts, siehe Anhänge C–E).
- Anleitung zur Bestimmung des optimalen Gleichgewichts von Ruhe und Aktivität, um eine Verschlechterung der Symptome nach Anstrengung zu verhindern.
- Beratung zu Ernährung, sozialen Interaktionen und Ausbildung.
- Die Behandlung von Symptomen mit nichtpharmakologischen Maßnahmen und/oder Medikamenten.
- Regelmäßige Bewertung der Fortschritte und Wachsamkeit für das Auftreten anderer (Begleit-) Krankheiten.

Der chronische Verlauf von ME/CFS macht ein kontinuierliches Krankheitsmanagement und eine regelmäßige Neubewertung der Situation notwendig. Eine regelmäßige Überwachung kann den jungen Patienten unterstützen und eine Veränderung der Symptome oder das Auftreten einer neuen Krankheit aufdecken. Jungen Patienten kann es gut gehen, wenn sie in der Primärversorgung (vom Hausarzt) behandelt werden, aber angesichts der Komplexität dieser Krankheit ist oft eine angemessene Überweisung an andere Therapeuten (vorzugsweise an diejenigen, die mit ME/CFS vertraut sind) erforderlich.

Dem Arzt kommt eine wichtige Rolle zu, indem er die Lehrkräfte des jungen Menschen über die Auswirkungen der Krankheit auf die schulische Leistung aufklärt und den Bildungsbehörden eine angemessene Dokumentation zur Verfügung stellt.

## 2 ÄTIOLOGIE UND PATHOPHYSIOLOGIE

Die zugrunde liegende Ätiologie von ME/CFS ist nicht festgelegt. Gut dokumentierte pathophysiologische Veränderungen zeigen, dass ME/CFS eine körperliche Multisystemerkrankung ist und keine psychologische Störung. Die Vielfalt der pathophysiologischen Befunde hat zu mehreren Hypothesen für die Ätiologie geführt. Dazu gehören: Infektionserreger, Immundysfunktion, Autoimmunerkrankungen, Durchblutungsstörungen, Toxine, neuroendokrine Störungen, Stoffwechselstörungen, Hirndysfunktion, genetische Anfälligkeit, abnormale Genexpression oder eine Kombination aus diesen Mechanismen.

### 2.1 Ätiologische Faktoren

Es gibt Hinweise darauf, dass mehrere prädisponierende und auslösende Faktoren zur Erkrankung beitragen können, aber der Nachweis für aufrechterhaltende Faktoren ist begrenzt.

#### Prädisponierende Faktoren

Weiblich zu sein ist ein prädisponierender (vorherbestimmender) Faktor bei postpubertären Jugendlichen. Die Prävalenz von ME/CFS ist bei heranwachsenden Mädchen 3–4-mal höher als bei Jungen (9, 28). Es gibt weniger Informationen über das Geschlechterverhältnis bei jüngeren Kindern. **Genetische Faktoren können in einigen Familien eine Anfälligkeit für die Krankheit hervorrufen. Studien haben gezeigt, dass bei etwa 20% der Patienten mehr als ein Familienmitglied ME/CFS entwickelt und bei 90% von ihnen die betroffenen Verwandten genetisch verwandt waren (29). Die Prävalenz von ME/CFS lag bei 5,1% bei den Nachkommen von Müttern mit ME/CFS (29). Eine weitere Studie zeigte ein erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung von ME/CFS bei Verwandten ersten [2,7%], zweiten [2,3%] und dritten [1,9%] Grades (30).** Zwillingsstudien haben gezeigt, dass die Konkordanzrate für eine ME/CFS-ähnliche Erkrankung bei eineiigen Zwillingen 55% und bei zweieiigen Zwillingen 19% betrug (31). Etwa 60% der Jugendlichen mit ME/CFS haben eine Gelenkshypermobilität, verglichen mit etwa 20% der gesunden Jugendlichen (32). Der Mechanismus, durch den sich das Krankheitsrisiko ändert, ist noch nicht verstanden.

#### Auslösefaktoren

Sporadische ME/CFS-Fällen können ausgelöst werden von: viraler, bakterieller oder parasitärer Infektion, einer Immunisierung, einem bedeutenden körperlichen oder emotionalen Trauma, Überanstrengung, („Übertraining“), chronischem Schlafentzug, Exposition gegenüber einem Toxin oder einer atypischen Nebenwirkung auf ein Medikament. Bei einigen Patienten kann kein Auslösefaktor erkannt werden.

#### Aufrechterhaltende Faktoren

Es ist schwierig, Faktoren zu bestimmen, die die Krankheit aufrechterhalten, obwohl angenommen wurde, dass Faktoren, die die Krankheit verschlimmern, auch zu ihrer Persistenz beitragen können. Nur wenige Studien haben dieses Thema untersucht. Erschwerende Umstände sind: Versäumnis, die Krankheit rechtzeitig zu diagnostizieren, was zu einem schlechten Krankheitsmanagement im Frühstadium der

Krankheit führt, Überanstrengung, die zu „Crashes“ führt, Stress, unzureichender Schlaf und komorbide Zustände wie orthostatische Intoleranz (OI).

### 2.2 Pathophysiologische Grundlagen für Symptome

Trotz der großen Variabilität der Auslösefaktoren und der pathophysiologischen Befunde scheint es einige gemeinsame zugrunde liegende Mechanismen hinter den häufigsten Symptomen zu geben:

#### Infektionen

Obwohl sporadische Fälle häufiger auftreten, kann ME/CFS auch in Clustern (d. h. örtlich und zeitlich gehäuft) ausbrechen, was auf eine wichtige ätiologische Rolle für mikrobielle Krankheitserreger hindeutet. Diese Annahme wird gestützt durch das häufige Muster eines abrupten Auftretens in Verbindung mit grippeähnlichen Symptomen in vielen sporadischen Fällen. Da es keine Beweise für eine anhaltende Reproduktion eines Infektionserregers gibt, konzentriert sich die wissenschaftliche Hauptdebatte derzeit darauf, ob es eine verborgene aktive persistierende Infektion gibt, oder ob Infektionserreger beseitigt wurden, die aber aufgrund einer fehlangepassten immunologischen Reaktion des Wirtes chronische Symptome ausgelöst haben könnten.

Das pädiatrische ME/CFS tritt manchmal nach einer akuten Infektion auf, darunter am bedeutendsten das Epstein-Barr-Virus (EBV). Bei im Monospot-Test nachgewiesener positiver infektiöser Mononukleose erfüllten 13%, 7% und 4% der Jugendlichen die Kriterien für ME/CFS entsprechend sechs, 12 bzw. 24 Monaten nach der Infektion. (4). Wie bei Erwachsenen war der wichtigste Faktor bei der Entwicklung von ME/CFS die Schwere der Ersterkrankung, was sich in der Anzahl der im Bett verbrachten Tage mit akuten Symptomen widerspiegelt (33). Mehrere andere allgegenwärtige Infektionserreger oder deren Antikörper wurden bei Patienten mit ME/CFS gefunden und beeinflussen die Schwere der Symptome. Obwohl einzelne Fälle von ME/CFS in Verbindung mit B. burgdorferi, Cytomegalie-Virus, Humanem Herpesvirus 6, Coxsackie-Virus, Enterovirus, Adenovirus oder Parvovirus B19 erkannt wurden, konnte in einer großen norwegischen pädiatrischen Studie keine herausragende ätiologische Rolle für einen dieser Organismen festgestellt werden (34). Einige Studien an erwachsenen Patienten mit ME/CFS berichten von einem Vorteil einer antiviralen Behandlung, die auf eine virale Pathophysiologie hindeutet, aber andere Studien haben die Wirksamkeit der antiviralen Behandlung nicht bestätigt (35–37). Uns sind (zum Zeitpunkt 2017) keine Studien über antivirale Wirkstoffe bei jungen Patienten bekannt.

#### Immunologische Fehlfunktionen

Eine weitere herausragende Theorie ist, dass ME/CFS-Symptome eine Folge einer verlängerten immunologischen Wirtsreaktion auf eine Infektion sein könnten. Eine begrenzte Anzahl von immunologischen Studien wurde an pädiatrischen Patienten durchgeführt. Studien an Erwachsenen zeigen Veränderungen des Immunsystems, die oft uneinheitlich sind und dazu neigen, sich im Verlauf zu verändern (38). **Die übereinstimmendsten Immunantworten sind: Immunak-**

ktivierung, defekte zellvermittelte Immunität, verminderte zytotoxische Aktivität der natürlichen Killerzellen (NK), die mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (39, 40) und der gelegentliche Befund eines niedrigen Niveaus von Autoantikörpern. Diese schließen ein: Rheumafaktor, Anti-Thyroid-Antikörpern, Anti-Gliadin, Auto-Antikörpern gegen glatte Muskulatur und Kälteagglutininen bei einigen Patienten. Diese Immunantworten sind jedoch nicht einzigartig für ME/CFS.

Bei pädiatrischen Patienten ist der Nachweis einer schlechten NK-Zellfunktion weniger stabil als bei Erwachsenen (41), aber es wurden nur wenige Studien durchgeführt. Einzelne Studien berichten über eine kutane Anergie (fehlende Reaktion der Haut auf Reize) (42), erhöhtes Vorkommen von Autoantikörpern (41), eine positive Reaktion auf intravenöse Immunglobuline (IVIG) (42), erhöhte Apoptose-Raten in peripheren weißer Blutkörperchen (43) und abnorme T-Zell-Hemmung oder Zellwachstumsreaktionen auf Reize (44). Obwohl eine kleine Studie Erhöhungen oder Verringerungen bei einigen Zytokinpopulationen zeigte (45), fand eine größere Untersuchung keine Hinweise auf Zytokin-Anomalien (46). Nur sehr wenig Forschung wurde der Frage gewidmet, ob Allergien, Nahrungsmittelintoleranzen oder die Aktivierung von Mastzellen eine tragende Rolle in der Pathophysiologie der ME/CFS-Symptome spielen. Eine kleine randomisierte Studie an Erwachsenen zeigte eine Verbesserung der ME/CFS-Symptome nach Rituximab-vermittelter B-Zell-Verminderung (47), aber es gab keine pädiatrischen Studien.

### Kreislaufstörungen

Schwindel ist sehr häufig bei pädiatrischer ME/CFS, und eine längere aufrechte Haltung kann andere Symptome verschlimmern, einschließlich Fatigue, Kopfschmerzen, Übelkeit und kognitive Dysfunktion (48–50). Kontrollierte Studien haben eine höhere Prävalenz des Posturalen Tachykardie-Syndroms (POTS) und der neurologisch vermittelten Hypotonie (NMH) bei pädiatrischen Patienten mit ME/CFS gezeigt (49, 51–55). Es sind noch weitere Arbeiten erforderlich, um die Ursachen von NMH und POTS zu definieren. Beide können nach Infektionskrankheiten auftreten und autoimmunen Phänomenen nachfolgen. **Andere Kreislaufanomalien bei pädiatrischer ME/CFS beinhalten eine verzögerte Erholung der zerebralen Sauerstoffversorgung nach einer kurzen Stehperiode im Vergleich zu gesunden Kontrollen (54) und den Nachweis, dass kognitive Probleme durch orthostatischen Stress verschlimmert werden (50, 56). Ein niedriges Blutvolumen wurde auch bei einigen erwachsenen Patienten mit ME/CFS (57–60) festgestellt.** Die Einleitung einer Behandlung gegen Orthostatische Intoleranz (OI) kann manchmal die ME/CFS-Symptome bei pädiatrischen wie auch bei erwachsenen Patienten lindern (siehe Kap. 6.1: Orthostatische Intoleranz).

### Neuroendokrine Anomalien

Die Ähnlichkeit der Symptome zwischen ME/CFS und Nebenniereninsuffizienz hat eine Untersuchung der abnormen Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (NNH) bei Erwachsenen und Jugendlichen ausgelöst. Mehrere (wenn auch nicht alle) pädiatrischen ME/CFS-Studien haben bei ME/CFS-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen statistisch niedrigere Blut-Cortisol- und im

Urin niedrigere Cortisol/Kreatinin-Werte festgestellt (34, 44, 61–63). Allerdings liegen die Cortisolwerte bei ME/CFS noch im Normbereich, was die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Befunde aufwirft. Die Behandlung von ME/CFS mit zusätzlichem Cortisol bringt nur geringe klinische Vorteile und in Erwachsenenstudien ist sie mit der Entwicklung einer potenziell lebensbedrohlichen Nebenniereninsuffizienz verbunden (64).

### Anomalien in der Bildgebung des Gehirns

Die hohe Prävalenz der kognitiven Dysfunktion hat die Aufmerksamkeit auf die Hypothese gelenkt, dass Anomalien im zentralen Nervensystem bei der Pathophysiologie von ME/CFS wichtig sind. Unter Verwendung mehrerer bildgebender Verfahren des Gehirns haben einige kleine Studien bei Erwachsenen eine Vielzahl von Unterschieden zwischen ME/CFS-Patienten und Kontrollen gezeigt, darunter eine erhöhte Aktivierung von Mikroglia oder Astrozyten (65), Volumenverlust in der weißen und grauen Substanz (66, 67), eine Verringerung der absoluten zerebralen Durchblutung (68) und eine Erhöhung des ventrikulären Liquor-Laktats (69, 70). Studien an Kindern wie auch an Erwachsenen haben gezeigt, dass Patienten einen größeren Anteil an neuronalen Ressourcen aktivieren, um eine bestimmte kognitive Aufgabe zu erfüllen (71–73). Die Verbesserung der Durchblutung des Gehirns verbessert die kognitive Leistungsfähigkeit bei Menschen mit ME/CFS (74).

### Stoffwechselanomalien

Starke Fatigue und Post-Exertionelle Symptome (Verschlimmerung der Symptome nach Belastung) sind Hauptkennzeichen von ME/CFS. Erwachsenenstudien haben gezeigt, dass der Sauerstoffverbrauch während des Trainings beeinträchtigt ist und nach nur kurzen Trainingsphasen anaerobe Stoffwechselwege aktiviert werden (75, 76). Wenn die Belastungstests an zwei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt werden, kommt es zu einem Rückgang der Trainingsleistung und einer unnormalen Erholungsreaktion (Rückgang des VO<sub>2</sub> max.) am zweiten Tag (77, 78). In eintägigen pädiatrischen Trainingsstudien trainierten diejenigen mit CFS weniger effizient als Kontrollpersonen, die sich von der Mononukleose erholt hatten, aber signifikante Unterschiede in der Spitzenleistungskapazität wurden nicht festgestellt (79).

Diese Ergebnisse bei Erwachsenen, zusammen mit erhöhtem Liquor-Laktat, haben zu der Hypothese geführt, dass ME/CFS-Symptome auf ein Problem in der mitochondrialen Bioenergetik und ATP-Produktion zurückzuführen sein könnten (80, 81). Bisher ist die genaue Rolle der mitochondrialen Dysfunktion bei ME/CFS noch nicht eindeutig geklärt.

### Genstudien

Studien an erwachsenen Patienten mit ME/CFS haben Veränderungen in der Expression von Genen gezeigt, die die Immunmodulation, oxidativen Stress und Apoptose steuern. Mehrere Subtypen wurden beschrieben und das Vorhandensein einiger dieser Subtypen korrelierte mit dem Schweregrad der Symptome (82, 83). Mäßige Bewegung erhöhte die Expression von sensorischen, adrenergen und immunologischen Genen bei Patienten mit ME/CFS, aber nicht bei Kontrollpersonen (83). Epigenetische Unterschiede zwischen denen mit