

SCHEIBENBOGEN, C., H.-D. VOLK,
P. GRABOWSKI, K. WITTKER, C. GIANNINI,
B. HOFFMEISTER und L. HANITSCH:
Chronisches Fatigue-Syndrom. Heutige
Vorstellung zur Pathogenese, Diagnostik
und Therapie

tägl. prax. 55, 567–574 (2014)
Hans Marseille Verlag GmbH München

Chronisches Fatigue-Syndrom

Heutige Vorstellung zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie

C. SCHEIBENBOGEN, H.-D. VOLK,
P. GRABOWSKI, K. WITTKER, C. GIANNINI,
B. HOFFMEISTER und L. HANITSCH

Institut für Medizinische Immunologie
und Immundefekte,
Charité – Campus Virchow-Klinikum,
Universitätsmedizin Berlin

*Chronisches Fatigue-Syndrom – EBV –
Immundefekt – Immundysfunktion*

Einleitung

Das chronische Fatigue-Syndrom (CFS) ist eine oft schwer verlaufende Erkrankung, die neben der Fatigue mit unterschiedlich ausgeprägten körperlichen und neurokognitiven Symptomen einhergeht. Das CFS kann als »vernachlässigte Erkrankung« bezeichnet werden, denn obwohl das CFS relativ häufig ist, wird es bei vielen Betroffenen nicht diagnostiziert. Nach Einschätzung der staatlichen US-Behörde für Krankheitskontrolle und Prävention (CDC) sind alleine in den USA über 4 Mill. Menschen vom CFS direkt betroffen, in Deutschland geht man nach einer Studie des Bundesministeriums für Gesundheit aus dem Jahr 1993 von einer Prävalenz von 0,3% aus. Die WHO hat das CFS als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert, im ICD wird das CFS ebenfalls als neurologische Erkrankung unter G93.3 geführt.

Pathogenese

Die genaue Ursache der Erkrankung ist bislang nicht geklärt. Ein kürzlich erschienener Konsensusartikel beschreibt das CFS als eine Multisystemerkrankung mit Dysregulation des Immunsystems, des Nervensystems und des zellulären Energiestoffwechsels (1).

Bei den meisten Patienten beginnt die Erkrankung akut, und es gibt eine Reihe von Evidenzen, dass Infektionen und vor allem eine späte EPSTEIN-BARR-Virus(EBV)-Erstinfektion, das PFEIFFER-Drüsenfieber, ein CFS triggern können. Aber auch andere Infektionserreger sind im Zusammenhang mit CFS beschrieben worden: HSV-1 und HHV6, Enteroviren, Influenza, aber auch intrazelluläre Bakterien wie Chlamydien, Legionellen und Coxiellen. Der Retrovirus XMRV konnte in Folgestudien nicht bestätigt werden (2).

Obwohl das CFS oft mit einem Infekt beginnt und die meisten Patienten anhaltende Infektsymptome haben, lässt sich eine aktive Infektion nur noch bei einem kleinen Teil der Patienten nachweisen.

Pathogenetisch wird eine gestörte Immunregulation mit persistierender Immunaktivierung vermutet, dazu passend findet sich bei vielen Patienten eine anhaltende T-Zell-Aktivierung wie bei einem intrazellulären Infekt. CFS-ähnliche Krank-

heitsbilder sind auch nach mehrfachen, in kurzen Abständen erfolgten Impfungen mit starken Adjuvantien (z. B. Gulf-War-Syndrom) sowie nach Operationen und Fremdkörperimplantationen beschrieben worden. Gemeinsam ist diesen Erkrankungen, die kürzlich auch mit dem Synonym AISA (autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants) bezeichnet wurde, der Nachweis einer T-Zell-Aktivierung und häufigen Typ-II-Immundefizienz (3).

Fatigue ist ein Symptom vieler immunpathologischer Erkrankungen. So tritt Fatigue auch häufig bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, wie rheumatoider Arthritis oder Multipler Sklerose auf, genauso bei chronischen Infektionserkrankungen, wie einer Hepatitis oder viralen Kardiomyopathie oder unter einer immunmodulatorischen Behandlung mit Interferon. Des Weiteren scheint bei der sog. Tumorfatigue, die bei etwa 30% aller Patienten nach Abschluss der Behandlung chronisch wird, nach neueren Untersuchungen eine entzündliche Genese eine wichtige Rolle zu spielen (4). Auch Autoantikörper gegen Schilddrüsenproteine, Neurotransmitter und Rezeptoren wurden beim CFS beschrieben. Eine Besserung der Symptome unter therapeutischer Depletion von B-Zellen spricht ebenfalls für einen immunologischen Mechanismus (5). Ferner lässt sich bei vielen Patienten ein Immundefekt mit verminderter Funktion natürlicher Killerzellen (NK-Zellen) oder einem Immunglobulinmangel nachweisen. Außerdem sind Störungen der Mitochondrienfunktion und im Gehirnstoffwechsel beschrieben (1).

Klinik

Das CFS ist durch die Trias Fatigue, neurokognitive und immunologische Symptome gekennzeichnet. Charakteristisch ist der meist akute Beginn mit grippeähnlichen Symptomen, oft begleitet von Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Myalgien, Arthralgien, Konzentrations-, Gedächtnis- und Schlafstörungen.

Initial ist das CFS oft nicht von der sog. postviralen Fatigue zu unterscheiden, einer Wochen bis Monate anhaltenden Fatigue nach einem Infekt, die besonders nach dem PFEIFFER-Drüsenfieber auftreten kann, aber auch bei anderen viralen und bakteriellen Infekten. Die Symptomatik

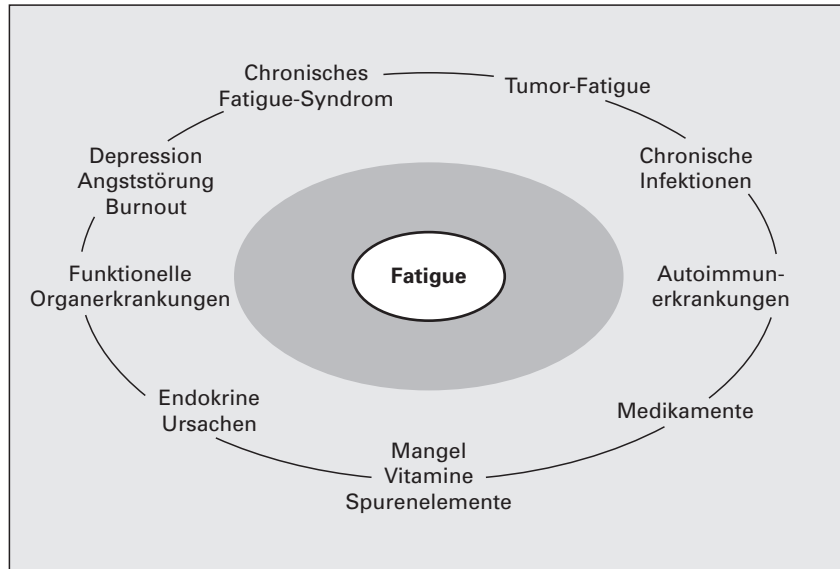
kann aber auch schleichend beginnen oder schubweise verlaufen und über Jahre an Schwere zu- oder abnehmen. Nicht selten fällt auch eine Phase körperlicher oder psychischer Überanstrengung mit dem Krankheitsbeginn zusammen.

Die klinische Ausprägung und der Schweregrad der Fatigue unterscheiden sich teils erheblich; wahrscheinlich handelt es sich beim CFS um ein ätiologisch nicht einheitliches Krankheitsbild. Typisch für das CFS ist die von Patienten manchmal eindrucksvoll geschilderte, oft erst am Folgetag einer Anstrengung auftretende Verschlechterung, die sog. post exertionelle Fatigue oder Malaise, die tagelang anhalten kann. Das Krankheitsbild geht fast immer auch mit neurokognitiven Symptomen einher, als Synonym wird im Englischen für das CFS auch der Begriff myalgische Enzephalopathie (ME) verwendet.

Bei der kranialen MRT lassen sich manchmal herdförmige Signalveränderungen nachweisen. Klinisch finden sich typischerweise meist ausgeprägte Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen, auch als »brain fog« bezeichnet, sowie Wahrnehmungs- und gelegentlich periphere sensorische und motorische Störungen. Weiterhin kommt es oft zu Kopfschmerzen und erhöhter Reizempfindlichkeit, ähnlich wie bei einem Migräneanfall. Ein weiteres typisches Problem sind die trotz der schweren Erschöpfung bestehenden Ein- und Durchschlafstörungen und der nicht erholsame Schlaf. Als immunassoziierte Symptome können subfebrile Temperaturen, schmerzhaftes Lymphknotenschwellungen und eine unspezifische Pharyngitis auftreten. Oft entwickeln sich gastrointestinale Beschwerden im Sinne einer Reizdarmsymptomatik, eine Unverträglichkeit gegen viele Nahrungsmittel und Medikamente und eine chronische unspezifische Entzündung der Atemwege mit Sinusitis oder Reizhusten. Gerade die immunassoziierten Symptome können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein und verschlimmern sich häufig durch Infekte.

Während viele Patienten unter einer Häufung von Infekten oder Herpesläsionen

Abb. 1
Differenzialdiagnose
der Fatigue



oder neu aufgetretenen Allergien leiden, berichten andere Patienten, dass mit Beginn der Erkrankung kaum noch Infekte auftreten.

Diagnostik

Das CFS wird bislang nur über klinische Symptome definiert. Leitsymptom ist die schwere Erschöpfung, die dysproportional zu einer vorausgegangenen Belastung steht und daher auch besser als Fatigue bezeichnet wird. Eine Definition der »Fatigue Coalition« bezeichnet Fatigue als »signifikante Müdigkeit, erschöpfte Kraftreserven oder erhöhtes Ruhebedürfnis, disproportional zu allen kürzlich vorangegangenen Anstrengungen« (6).

Für die Diagnostik hilfreich sind die sog. »Kanadischen Kriterien«, die auch CFS-typische Symptome und die weniger umfangreichen CDC- oder FUKUDA-Kriterien einschließen (1). Typischerweise beginnt das CFS mit einer uncharakteristischen Infektsymptomatik oft aus voller Gesundheit, es kann aber auch schon vorher Prodromi wie anhaltende Kopf-

schmerzen geben oder anamnestisch bereits wiederholte postinfektiöse Fatigue. Bei einem Teil der Patienten kann serologisch eine späte EBV-Erstinfektion als Krankheitsauslöser gesichert werden. Wichtig ist, eine gezielte Infektanamnese zu erheben, besonders auch Fragen nach den Symptomen bei Krankheitsbeginn, Zeckenbissen und Auslandsaufenthalt sowie nach chronischen Infektionen und Herpesvirusläsionen.

Die Diagnose ist oft nicht einfach zu stellen, wenn die Krankheit nicht mit einem Infekt beginnt. Fatigue ist ein häufiges Symptom in der Bevölkerung und der ärztlichen Praxis, und die Differenzialdiagnose der Fatigue ist umfangreich (Abb. 1).

Für die Abgrenzung gegenüber anderen Formen von Erschöpfung sind auch die DEGAM-Leitlinien »Müdigkeit« hilfreich. Es sollte immer eine weitergehende Diagnostik zum Ausschluss internistischer und neurologischer Erkrankungen einschließlich einer kranialen MRT erfolgen. Eine umfangreiche endokrinologische Abklärung muss Teil einer jeden Fatigue-Diagnostik sein. Bei Patienten mit CFS

können sowohl erhöhte als auch erniedrigte Kortisolwerte gefunden werden. Auch eine HASHIMOTO-Thyreoiditis geht gehäuft mit einem CFS einher; in einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass die Fatigue unter euthyreoter Stoffwechsellage mit der Höhe der Anti-TPO-Antikörper korreliert (7). Auch eine etwaige HASHIMOTO-Enzephalopathie sollte dann abgeklärt werden, denn es gibt überzeugende Berichte hinsichtlich der Effektivität von hoch dosierten Steroiden (8).

Eine orthostatische Intoleranz kann bei CFS-Patienten durch eine vasovagale Reaktion im SCHELLONG-Test objektiviert werden. Eine primäre Schlafstörung als Ursache einer Erschöpfung ist immer auszuschließen.

Die Depression ist eine wichtige Differenzialdiagnose bei schleichendem Krankheitsbeginn. Eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten entwickelt jedoch eine reaktive Depression, da die Erkrankung bei vielen Patienten so schwer verläuft, dass sie berufsunfähig sind und sich kaum noch selbst versorgen können.

Immundiagnostik

Es gibt bislang keinen spezifischen diagnostischen Marker für das CFS. Während Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP) und Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) normal sind, finden sich häufig Zeichen einer Aktivierung von T-Zellen, oft auch mit einer Lymphopenie einhergehend. Diese kann mittels Oberflächenmarker durchflusszytometrisch quantifiziert oder über eine gesteigerte Produktion von T-Zell-Zytokinen nach In-vitro-Stimulation mit Con A (Concanavalin A, ein polyvalenter T-Zellstimulator) nachgewiesen werden.

Bei etwa der Hälfte der Patienten lässt sich ein milder humoraler Immundefekt nachweisen. So findet sich nach eigenen Untersuchungen bei etwa einem Drittel der Patienten ein Mangel der Immunglobulin-Haupt- oder -Subklassen bzw. des komplementaktivierenden Faktors MBL (man-

nosebindendes Lektin) sowie eine verminderte NK-Zell-Funktion (9). Bei etwa 10% der Patienten findet sich umgekehrt auch eine meist polyklonale Immunglobulinvermehrung.

Infektionsdiagnostik

Ein direkter Nachweis von Infektionserregern gelingt selten. Immerhin lässt sich nach eigenen Untersuchungen bei etwa 30% der CFS-Patienten entweder eine erhöhte EBV-Last mittels PCR im Blut nachweisen oder eine auffällige EBV-Serologie mit positivem EBV-VCA-IgM oder EA-IgG als Hinweis für eine Reaktivierung oder chronisch aktive Infektion (10).

Des Weiteren findet sich bei einem Teil der Patienten ein Mangel an EBNA-Antikörpern als möglicher Hinweis für eine Störung der EBV-spezifischen Immunität. Die Diagnose einer rezidivierenden HSV-1-, HSV-2- oder VZV-Infektion lässt sich klinisch stellen, im Zweifel kann eine PCR aus den Bläschen erfolgen. Bei einer Zeckenanamnese sollte ein Borrelien-ELISA und falls positiv ein ergänzender Westernblot (Immunoblot) durchgeführt werden.

Bei entsprechender Anamnese und Klinik sollten weitere Erreger, wie Coxiella burnetii, Legionellen (Beginn mit Husten), Denguevirus, Rickettsien (Auslandsaufenthalt), Bartonellen (Katzenkratzkrankheit), Chlamydien oder Enteroviren, serologisch ausgeschlossen werden.

Bei häufigen bakteriellen Atemwegsinfekten sollte ein Erregernachweis mit Antibiogramm erfolgen. Eine Studie bei 43 Patienten zeigte, dass im Liquor keine Viren nachweisbar waren, während eine kalifornische Studie bei 80% der Patienten Enteroviren in der Magenbiopsie nachweisen konnte (11, 12).

Weitere Parameter

Es gibt darüber hinaus verschiedene Parameter, die bei Patienten mit CFS auffällig sein können, bislang aber nicht in Studien validiert sind. So ist beispielsweise ein

vermindertes intrazelluläres ATP in Lymphozyten ein möglicher Marker für erworbene Funktionsstörungen der Mitochondrien (13).

Aus unserer Erfahrung haben viele Patienten umfangreiche Laboruntersuchungen durchlaufen. Es ist nur zu verständlich, dass viele Betroffene infolge des Unverständnisses, mit dem ihren Beschwerden mangels Möglichkeit der Objektivierung begegnet wird, Diagnostik, Befundinterpretation und Therapie letztlich selbst in die Hand nehmen wollen.

Therapeutische Maßnahmen

Die wenigen kontrollierten medikamentösen Therapiestudien, die es bislang gibt, zeigen teilweise widersprüchliche Effekte (14, 15). Magnesium- und Hydrokortisonsubstitution zeigten in einer kontrollierten Studie Wirksamkeit. Genauso sollte ein Eisen- oder Phosphatmangel korrigiert werden. Bei Patienten mit Depression ist ein Therapieversuch mit Antidepressiva oder Verhaltenstherapie gerechtfertigt, in den USA läuft derzeit eine kontrollierte Studie mit Duloxetin.

Eine Studie aus England, in der die Patientenversorgung durch klinische Versorgungszentren für CFS organisiert ist, zeigte, dass sowohl ein verhaltenstherapeutischer Ansatz als auch mäßige körperliche Belastung einen positiven Effekt auf die Fatigue haben können und bei etwa 20% der Patienten zu einer lang anhaltenden Besserung führen (16). Auch wenn das Konzept der Studie umstritten ist, sollte die Einhaltung eines geregelten Tagesablaufs mit der Schwere der Krankheit angepassten leichten körperlichen Aktivitäten (z. B. kurzes Spaziergehen oder auch nur an die Bettkante setzen) empfohlen werden. Zu viel körperliche Belastung sollte unbedingt vermieden werden, da es dann zu einer Zunahme der Beschwerden für viele Tage kommen kann, der postexertionellen Malaise, und bei andauernder Überbelastung auch zu einer Krankheitsverschlechterung. Über die Selbsthilfegruppe gibt es Anleitungen für das Ener-

giemanagement, auch »Pacing« genannt. Des Weiteren wird auch das Führen von Aktivitätstagebüchern empfohlen.

Für die symptomatische Behandlung von Schmerzen kann Paracetamol helfen. Nicht selten haben Patienten jedoch auch schwere fibromyalgieähnliche Schmerzen – hier kann ein Versuch mit Pregabalin abends oder auch eine verhaltenstherapeutische Schmerztherapie sinnvoll sein. Bei den häufig vorliegenden Schlafstörungen ist Melatonin oder Tryptophan nach eigenen Erfahrungen oft wirksam; sollte das nicht ausreichen, kann Doxepin in niedriger Dosis (Beginn mit 2,5–5 mg) versucht werden.

Liponsäure und N-Acetylcystein, die auch antioxidative Eigenschaften haben, können Muskelschmerzen und Fatigue manchmal verbessern. Methylphenidat in niedriger Dosis kann bei Konzentrationsstörungen hilfreich sein. Bei den zuletzt genannten Medikamenten handelt es sich jedoch um einen off label use. Viele Patienten behandeln sich selbst mit Komplementärmedizin und Nahrungsergänzungsmitteln, für die es bislang kaum Daten aus Studien gibt (14).

Auch bei fehlender Objektivierung der Beschwerden und oft unauffälligen laborchemischen und apparativen Befunden sollte dem Patienten vermittelt werden, dass die Beschwerden ernst genommen werden. Die Notwendigkeit einer symptomatischen Therapie muss verdeutlicht werden. Die Lösungsvorschläge sollten motivierend, jedoch realistisch sein. Die soziale und finanzielle Sicherung kann wie bei anderen nicht zu beweisenden Erkrankungen schnell bedroht sein. Reaktive Depressionen und andere psychische Folgebeschwerden sollten unbedingt mitbehandelt werden.

Antiinfektiöse und immunmodulatorische Therapieansätze

Ein wichtiger Baustein in der Behandlung ist die Infektkontrolle. Bei Patienten, die unter häufigen Herpesvirusrezidiven leiden,

kann eine Suppressionstherapie versucht werden (z. B. Valaciclovir 2 × 500 mg über mindestens 8 Wochen, das für Herpesvirus Typ 2 zugelassen ist) (17). Eine randomisierte Studie mit niedrig dosiertem Aciclovir bei CFS war negativ (18).

Patienten, die mit häufigen bakteriellen Infekten der Atemwege zu tun haben, sollten gezielt nach Antibiotogramm behandelt werden. Eine ergänzende pulmologische, allergologische und HNO-ärztliche Abklärung sowie der Ausschluss eines Immundefektes sollten je nach Klinik erfolgen. Bei Patienten, die an einem Immunglobulinmangel und bakteriellen Infekten leiden, kann ein Substitutionsversuch über 6 Monate stattfinden. Von 4 kontrollierten Studien mit Immunglobulinen bei CFS-Patienten zeigten 2 eine Wirksamkeit (19). Allergische Erkrankungen sollten behandelt werden.

Bei Patienten mit Nahrungsmittelunverträglichkeiten muss auch an eine Laktose-, Fruktose- und Histaminintoleranz gedacht werden. Gegen Reizdarmbeschwerden helfen Flohsamenschalen (*Mucofalk*) oft gut, sie sollen neben dem Quelleffekt auch eine antientzündliche Wirkung besitzen. Selen, Vitamin D und Zink, die für die Immunfunktion wichtig sind, sollten bei Patienten mit einem Mangel substituiert werden, Vitamin D auch bei allen Patienten, die keine Sonnenexposition haben. Für eine weitere immunmodulatorische Substanz, einem TLR3-Liganden (*Ampligen*), konnte bei 15% der Patienten Wirksamkeit gezeigt werden, der allerdings bislang nur eine Zulassung in Kanada hat (20).

Eine erste plazebokontrollierte Studie aus Norwegen zeigt die Wirksamkeit des B-Zell-depletierenden Antikörpers Rituximab beim CFS. In dieser Studie konnte bei 10 von 16 CFS-Patienten eine deutliche Besserung des klinischen Zustandes erreicht werden (5). Eine noch nicht publizierte Folgestudie zeigte eine anhaltende Remission nach Ende der Therapie bei einem Teil der Patienten. Es gab jedoch auch einzelne Patienten mit unerwartet schwereren Nebenwirkungen auf die Rituximabin-

fusion. Auf Grundlage dieser Daten wird in Norwegen gerade eine Multicenterstudie initiiert.

Aufklärung

Beratung finden Patienten bei der Selbsthilfegruppe »Fatigatio« oder der »Lost Voices Stiftung«. Für Ärzte gibt es am National Institute of Health (NIH) Informationsmaterial und auch einen »CFS toolkit«. Die »Kanadischen Kriterien« zur Diagnosestellung und eine Übersetzung des »CFS toolkits« sind auf der Website der »Lost Voices Stiftung« abrufbar (<http://www.lost-voices-stiftung.org>). Weitere Informationen finden sich auch unter <http://www.iacfsme.org/home/primer/tabid/509/default.aspx>.

Fazit für die Praxis

- Patienten, die an chronischer Erschöpfung leiden, sollten gezielt auf einen Beginn mit Infektsymptomen und das Vorliegen weiterer CFS-assoziiierter Symptome befragt werden, die mithilfe der »Kanadischen Kriterien« standardisiert erfasst werden können.
- Fatigue ist ein häufiges Symptom interner und neurologischer Erkrankungen; es sollte eine ausführliche Differenzialdiagnostik stattfinden.
- Als erste Labordiagnostik sind neben einem Blutbild, Ferritin, Kreatinin, Leberwerte, Bilirubin, Elektrolyte einschließlich Phosphat und Magnesium, TSH, IgG, IgA, IgM, CRP und BSG sinnvoll.
- Die Versorgungssituation für Patienten mit CFS ist in Deutschland bislang sehr unbefriedigend, da es keine spezialisierten Versorgungszentren gibt und die Betreuung dieser oft schwer kranken Patienten primär beim Hausarzt erfolgen muss.
- Einige Rehabilitationskliniken haben Fachabteilungen für Patienten mit CFS.

Zusammenfassung

Das chronische Fatigue-Syndrom (CFS) ist eine ernstzunehmende Krankheit, die, neben einer anhaltenden Erschöpfung, mit variabel ausgeprägten körperlichen und neurokognitiven Symptomen einhergeht. In Deutschland geht man davon aus, dass derzeit etwa 300 000 Menschen am CFS erkrankt sind. Die Diagnose ist bisher nur klinisch zu stellen, dazu sind Fragebögen, wie z. B. die »Kanadischen Kriterien«, hilfreich. Bei einem Großteil der Patienten beginnt die Erkrankung mit Symptomen einer akuten Infektion, und verschiedene virale und mikrobielle Trigger wurden beschrieben. Das EPSTEIN-BARR-Virus (EBV) scheint eine besondere Rolle in der Pathogenese des CFS zu spielen, und eine auffällige EBV-Serologie sowie ein Immunglobulinmangel sind bei einem Teil der Patienten nachweisbar. Die Therapie ist bislang primär symptomorientiert.

SCHEIBENBOGEN, C., H.-D. VOLK, P. GRABOWSKI, K. WITTKER, C. GIANNINI, B. HOFFMEISTER and L. HANITSCH: Chronic Fatigue Syndrome. Current concepts in pathogenesis, diagnostic approaches and treatment

Summary: Chronic fatigue syndrome (CFS) is considered as a neuroimmunological disease of unknown origin characterized by severe fatigue and various symptoms of neurocognitive and immune dysregulation. Most likely etiological different subtypes of CFS exist. The estimated frequency in Germany is 0.3%. Diagnosis is based on clinical criteria. CFS onset is typical with a viral illness and various viruses and bacteria have been reported to trigger CFS. EPSTEIN-BARR virus (EBV) has long been discussed as a cause or trigger of CFS and both dysregulated EBV-specific antibodies and enhanced EBV viral load as well as immunoglobulin deficiency are present in a subset of patients. Current standard care is symptomatic, but complementary medicine is frequently self-administered by patients.

Key words: *Chronic fatigue syndrome – EBV – immune deficiency – immune dysfunction*

Literatur

1. Carruthers BM, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327–338.
2. Hohn O, et al. No evidence for XMRV in German CFS and MS patients with fatigue despite the ability of the virus to infect human blood cells in vitro. *PLoS One* 2010; 5: e15632.
3. Rosenblum H, Shoenfeld Y, Amital H. The common immunogenic etiology of chronic fatigue syndrome: from infections to vaccines via adjuvants to the ASIA syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 2011; 25: 851–863.
4. Bower JE, et al. Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1656–1661.
5. Fluge O, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 2011; 6: e26358.
6. Curt GA, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* 2000; 5: 353–360.
7. Ott J, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid* 2011; 21: 161–167.
8. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164–171.
9. Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9: 482–487.
10. Loebel M, et al. Deficient EBV-Specific B- and T-Cell Response in Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *PLoS One* 2014; 9: e85387.
11. Schutzer SE, et al. Analysis of cerebrospinal fluid from chronic fatigue syndrome patients for multiple human ubiquitous viruses and xenotropic murine leukemia-related virus. *Ann Neurol* 2011; 69: 735–738.
12. Chia JK, Chia AY. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 2008; 61: 43–48.
13. Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2009; 2: 1–16.
14. Kreijkamp-Kaspers S, et al. Treating chronic fatigue syndrome – a study into the scientific evidence for pharmacological treatments. *Aust Fam Physician* 2011; 40: 907–912.
15. Whiting P, et al. Interventions for the treatment and management of chronic fatigue syndrome: a systematic review. *JAMA* 2001; 286: 1360–1368.

16. White PD, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 2011; 377: 823–836.
17. Lerner AM, et al. Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up. *In Vivo* 2007; 21: 707–713.
18. Straus SE, et al. Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988; 319: 1692–1698.
19. Rowe KS. Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *J Psychiatr Res* 1997; 31: 133–147.
20. Strayer DR, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2012; 7: e31334.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

Prof. Dr. CARMEN SCHEIBENBOGEN
Institut für Med. Immunologie
Charité – Universitätsmedizin
Campus Virchow-Klinikum
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

carmen.scheibenbogen@charite.de