

PD Dr. med. Wilfried Bieger  
Privat-Praxis für Neurostress - München  
Mehr Info: [www.Dr-Bieger.de](http://www.Dr-Bieger.de)  
Kontakt: [wilfried.bieger@t-online.de](mailto:wilfried.bieger@t-online.de) – 089 -5432 170

PD Dr. med.  
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress  
München

**Chronic Fatigue Syndrom  
(CFS)  
aktuell**

Dezember 2010

## **Inhalt:**

Einleitung.....	3
Pathophysiologie des CFS.....	4
Genetik des CFS.....	17
Labordiagnostik des CFS.....	22
Behandlungs-Optionen bei CFS....	25
Der Fall.....	28
Literatur.....	32

## Chronic Fatigue Syndrom (CFS) – aktuell

### Einleitung

**CFS** (*Chronic Fatigue Syndrome; Chronisches Erschöpfungssyndrom*) oder **CFIDS** (*Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome*) oder **CFS/ME** (*Myalgic Encephalomyelitis*), ist eine bis heute umstrittene Erkrankung ungeklärter Genese, für die weder klare diagnostische Kriterien noch eine kausale Behandlung existieren. Es handelt sich daher um eine Ausschlussdiagnose.

Die Zahl der Patienten in Deutschland wird auf mindestens 300.000 geschätzt, in USA geht man von über 1.000.000 Betroffener aus, neuere Schätzungen reichen bis zu einer Prävalenz von 1,5% (Cleare, 2003).

Nach der Definition der CDC (*Centers for Disease Control and Prevention; www.cdc.gov/ncidod/diseases/cfs/info.htm*) von 1994 ist das zentrale Kriterium ein über mindestens 6 Monate andauernder Zustand der *zentralen Fatigue* mit mehr als 50%iger Einschränkung der physischen und mentalen Leistungsfähigkeit, die durch Schlaf nicht verbessert und durch physische oder mentale Aktivität verstärkt wird. Der Verlust mentaler, psychischer und physischer Leistungsfähigkeit führt in der Regel zu anhaltender Arbeitsunfähigkeit und häufig zu dauerhafter Berufsunfähigkeit mit erheblichen sozioökonomischen Konsequenzen.

Nach der CDC-Definition müssen mindestens vier der folgenden zusätzlichen Symptome erfüllt sein:

- Gestörter Schlaf mit Tagesmüdigkeit oder übermäßige Somnolenz;
- Konzentrationsschwäche;
- Muskelschmerzen;
- multiple Gelenkbeschwerden;
- Kopfschmerzen;
- Halsschmerzen;
- Lymphknotenschwellungen;
- protrahierte Erschöpfung nach physischer Belastung und langsame Erholung.

Die eher weit gefasste CDC Definition wurde 2003 durch die „Canadian Clinical Case Definition“ präzisiert (Jason, 2010). Danach wird das zentrale Kriterium der *Fatigue* durch weitere unabdingbare klinische Kriterien erweitert:

- Verstärkung der Beschwerden nach Belastung;
- Stark verzögerte Erholung, in der Regel mindestens > 24 h;
- nicht erholsamer Schlaf, gestörter Schlaf oder übermäßige Somnolenz;
- Schmerzen ohne Entzündungszeichen, insbesondere Arthralgien, Myalgien;
- Neurologische/kognitive Störungen wie Verwirrung, Konzentrationsverlust, gestörtes Kurzzeitgedächtnis, gel. Dyslexie, Wortfindungs-, Koordinationsstörungen;
- Außerdem mindestens eines der folgenden Symptome: Orthostasesstörungen, neurale Hypotension, Schwindel, Miktionsstörungen, Reizdarm, Palpitationen; neuroendokrine Beschwerden wie Hitze-/Kälteintoleranz, Hypoglykämien, Appetitstörungen, Gewichtsschwankungen, verminderte Stresstoleranz, emotionale Labilität;
  
- Weitere, häufig auftretende Nebenerkrankungen sind: Abdominale Beschwerden, Diarrhoeen, Alkoholintoleranz, Benommenheit, Übelkeit, chronischer Husten, Kurzatmigkeit, Augen- und Mundtrockenheit, Morgensteifigkeit, nächtliches Schwitzen, Hautirritationen, Tinnitus, Inappetenz, Gewichtsverlust, Arrhythmien.
  
- Ausschlusskriterien sind organische Fatigue-Ursachen wie Hypothyreose, M. Addison, Tumorerkrankungen, chronische Infektionen, insbesondere infektiöse Mononukleose, Autoimmunerkrankungen, Drogenabusus, Adipositas, Essstörungen, Schlafapnoe, Narkolepsie Schizophrenie, Majordepression. Dagegen sind leichtere Formen psychischer Störungen wie depressive Episoden oder Angststörungen häufige Begleitsymptome des CFS.

### ***Pathophysiologie des CFS***

Die Symptomatik zu Erkrankungsbeginn weist nach allgemeinen Erfahrungen (Mawle, 1997; Reeves, 2003) auf mindestens zwei unterschiedliche Manifestationsformen hin (1) eine Hauptform (60 – 80 %) mit akutem Beginn wie ein „grippaler Infekt“ und anschließend fortdauernder Fatigue oder (2) eine seltenere Form mit schleichendem Beginn und über Monate bis Jahre langsam zunehmender Symptomatik. Die Erkrankung verläuft chronisch, die Prognose ist bisher offen.

### **Virale Genese**

Ursprünglich wurde der Epstein-Barr-Virus (EBV) auf Grund auffälliger Antikörper-Titer als Ursache einer chronischen Erkrankung eingestuft („chronic infectious nucleosis-like syndrome“), die anschließend zu CFS wurde (Jones, 1985).

Auch der später neuentdeckte Herpesvirus 6 (HHV6) wurde immer wieder verantwortlich gemacht (Krüger, 1994).

Außer den Herpesviren kamen wiederholt auch andere Viren wie Coxsackie und Parvovirus oder Bakterien wie Mykoplasmen, Chlamydien oder Borrelien als Ursache des CFS in Verdacht und Einzelfälle chronischer Fatigue mit Viruspersistenz wurden beschrieben (Chia, 2010). Apathogene Mykoplasmen (Mp fermentans, Mp hominis und Mp penetrans) wurden beispielsweise bei mehr als 60% der CFS-Betroffenen gefunden und als Ursache diskutiert (Nasralla, 1999).

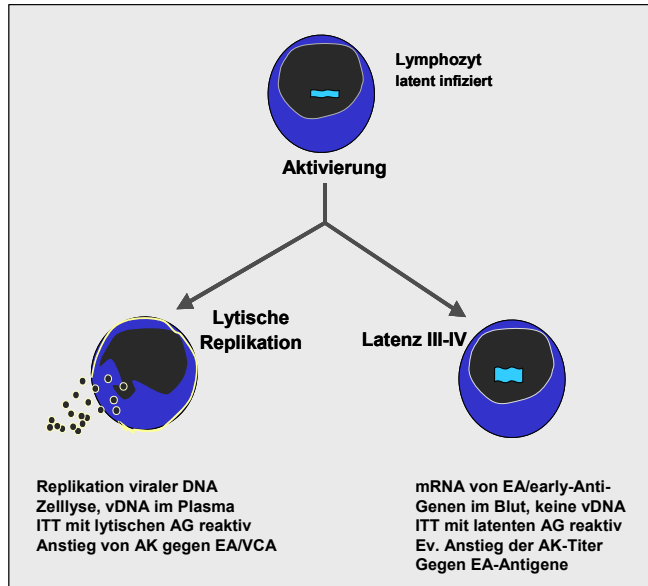
Die Suche nach einer infektiösen Ursache des CFS hat lange Zeit zu keiner überzeugenden Antwort geführt. In einer umfangreichen CDC's „Four-City Surveillance“ wurde keine Assoziation zwischen CFS und einer Vielzahl von Infektionen einschließlich EBV, HHV6, humane Retroviren, Röteln, Parvovirus, Enteroviren (Coxsackie), Candida, Bornavirus oder Mykoplasmen gefunden.

Andererseits lassen einige häufige CFS-Symptome wie Lymphadenitis, subfebrile Temperaturen, rezidivierende Kopf/Halsschmerzen ein virales Geschehen vermuten. Dabei könnte es sich um die Reaktivierung latenter Infektionen handeln.

Am ehesten kommen Herpesviren in Betracht, die durchweg lebenslange, „latente“ Infektionen verursachen und weit verbreitet sind, vor allem EBV, gefolgt von HHV6 und CMV, bei dem auch Reinfektionen möglich sind. Serologische Routinediagnostik mit Nachweis virusspezifischer Antikörper ist meist nicht hilfreich, allerdings wird über gehäuftes Vorkommen EBNA-negativer Antikörper-Konstellationen bei CFS berichtet.

Sichere Zeichen der Reaktivierung sind lytisch infizierte Lymphozyten (EBV, HHV6) oder Granulozyten (CMV), die positiv für mRNA früher Virusantigene sind, was dem Latenzstadium III – IV der EBV-Infektion entspricht. Seltener kann es auch zur kompletten, lytischen Reaktivierung mit dem Auftreten viraler DNA in Plasma oder Speichel (EBV, HHV6) kommen.

Abb. 1 Modell der EBV-Reaktivierung bei CFS



### Diagnostik

EBV-Antikörper: EA (Early Antigen),  
VCA (Virus-Capsid Antigen);  
EBNA-AK (EBV Nuclear Antigen)

EBV-mRNA (EBER; BZLF1);  
EBV-DNA (Blut, Speichel);  
HHV6-AK;  
HHV6-mRNA/DNA;  
ITT (Zytokininduktion) mit latenten/lytischen Antigenen

IL-1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10, IL-6, TNF-alpha (Serum oder - besser - in vitro Kultur/ITT)

NK-Zellzytotoxizität (NK-Check<sup>®</sup>)  
T-Zellaktivität (Flowzytometrie): CD4:CD8, CD8/CD38, CD4/CD25,  $\gamma\delta$ -T-Zellen;

B-Zellstatus: CD19/CD5

## **XMRV/MLV**

Im Oktober 2009 erschien eine neue, aufsehenerregende Arbeit über CFS (Lombardi, 2009), nach der bei CFS ein Retrovirus gehäuft vorkommt, der erstmals 2006 bei Patienten mit Prostata-Ca gefunden worden war. Diese Mitteilung könnte sich aus heutiger Sicht als bahnbrechend für CFS erweisen. Bei 68 von 101 CFS-Patienten (67 %) wurde im Blut DNA dieses humanen Gammaretrovirus XMRV (*xenotropic murine leukemia virus-related virus*) gefunden, während bei nur 3,7 % von 218 gesunden Kontrollpersonen retrovirale DNA vorhanden war. Der CFS-assoziierte Virus zeigte > 99% Sequenzhomologie mit dem beim Prostata-Ca zuvor gefundenen Virus und > 90 % Übereinstimmung mit der Familie der endogenen Mäuse-MLV. Er repräsentiert offensichtlich eine eigenständige Sublinie der MLV-Viren, die durch Mutation auch für Menschen infektiös wurde.

XMRV gelangt über den Membranrezeptor XPR1, der sowohl von T- als auch von B-Lymphozyten exprimiert wird, in Blutzellen. Sowohl durch infizierte Zellen (virale DNA) als auch durch Plasma (virale RNA) von CFS-Erkrankten können gesunde Zellen infiziert werden. XMRV könnte aufgrund seiner immunsuppressiven und neurotoxischen Eigenschaften ursächlich oder mitverantwortlich sein für die Neuropathologie und Immundysfunktion bei CFS-Patienten.

In unmittelbarer Folge dieser herausragenden Entdeckung wurden allerdings zunächst in kurzer Folge vier Studien publiziert (drei aus Europa, eine in USA), die durchweg keinen Anhalt für XMRV in den jeweiligen CFS-Kollektiven fanden. Die Mikovits-Gruppe kommt dagegen mit weiter entwickelter Methodik auf 85 % Nachweisquote bei CFS (Mikovits, 2010).

Kürzlich hat dann eine neue, umfangreiche Untersuchung von Gruppen aus FDA, NIH und Harvard die Präsenz von MLV-Retroviren bei CFS bestätigt (Lo, 2010). MLV-retrovirale DNA wurde sogar bei 86,5 % von 37 CFS Patienten und nur 6,8 % gesunden Kontrollen (n = 44) gefunden. Die Übereinstimmung zwischen dem zuvor beschriebenen XMRV und der zuletzt nachgewiesenen, MLV-zugeordneten Variante, beträgt > 99%.

## **RNase L**

Mit der Entdeckung von XMRV/MLV bei CFS gewinnen frühere Beobachtungen wieder an Aktualität. Bereits 1994 wurde von Suhadolnik die Vermutung geäußert, dass das Enzymsystem der RNase L, das zum zentralen antiviralen Abwehrschirm der Zellen gehört, bei CFS alteriert ist.

RNase L wird durch Interferon-gamma zu Beginn einer Virusinfektion induziert und zerstört virale und zelluläre RNA. Bei CFS wurde vermehrt eine atypische, niedermolekulare Defektvariante der RNase L mit einem Molekulargewicht von 30 kDa gefunden, während das Molekulargewicht der intakten RNase L Form bei 80 und 42 kDa liegt (Suhadolnik, 1997). Die 30 kDa Variante der RNase L entsteht infolge verstärkter Proteolyse durch Elastase in Monozyten.

Genetische Defekte der RNase L erhöhen das Risiko schwerer Virusinfektionen und Tumoren. Die Erstentdeckung von XMRV erfolgte 2006 bei einigen Fällen von besonders aggressiv verlaufendem Prostata-Ca mit mutierter, schwächer aktiver RNase L-Variante. XMRV wurde in 10 -15 % der Prostatatumoren gefunden, 40% der Patienten mit Prostata-Ca weisen alterierte RNase L auf (Rusmevichientong, 2010; Silverman, 2010).

XMRV besitzt wie die meisten MLV-Retroviren mutagenes, neurotoxisches und immunsuppressives Potential. Zu den besonderen Merkmalen von XMRV/MLV gehört ein den klassischen Androgen-Response-Elementen verwandtes Glukocorticoid-Response-Element (*GRE*), das Enhancerfunktion besitzt. Über *GRE* können Glukocorticoide (Androgene) die Virusreplikation stimulieren und toxische Wirkungen von XMRV induzieren. Die beim Prostata-CA festgestellte Beziehung zwischen RNase L Dysfunktion und XMRV Infektion führte zur Suche und schließlich Entdeckung von XMRV bei CFS. Die Bedeutung von XMRV für die Pathogenese des CFS ist allerdings noch völlig offen.

## **Immunaktivierung**

Das dominante immunologische Charakteristikum des CFS ist die gesteigerte Aktivität proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF-alpha, Interferon-gamma, etc. (Lorusso, 2009). Allerdings entspricht das CFS-assozierte Zytokinprofil nicht in vollem Umfang dem Muster klassischer Virusinfektionen, bei denen IL-2, IL-12 und Interferon gamma herausragen. Anstelle dieser antiviralen T<sub>H</sub>1-Zytokine bzw. parallel hierzu ist häufig auch das T<sub>H</sub>2-typische Interleukin-10 aktiviert.

Eine intensive Analyse des CFS-typischen Zytokinnetzwerks hat außerdem kürzlich deutlich gezeigt (Broderick, 2010), dass neben den T<sub>H</sub>1- und T<sub>H</sub>2-Zytokinen auch proinflammatorische T<sub>H</sub>17-Zytokine (IL-17) bei CFS exprimiert sind, was insgesamt einem primär Infekt-typischen Zytokinmuster entspricht, ergänzt um Zeichen der viralen Latenz (T<sub>H</sub>2).

Interleukin-10 ist ein Gegenspieler der zellulären Immunabwehr. Es blockiert die für die Virusabwehr zuständigen T<sub>H</sub>1-Immunezellen, hemmt die Bildung von Interferon-gamma und die Proliferation der T-Lymphozyten. Seit langem ist bekannt, dass einer der hauptsächlichsten Escape-Mechanismen von EBV die Produktion eines viralen Proteins mit struktureller Analogie und den funktionellen Eigenschaften von humanem IL-10 (vIL-10) ist, das ebenfalls die zelluläre Immunantwort und die Produktion von Interferon-gamma unterdrückt (Moore, 1993).

Darüber hinaus wurde gezeigt, dass einige EBV-Proteine wie die virale UTPase die Bildung von humanem IL-10 und anderen T<sub>H</sub>2-Zytokinen anstoßen können. Beide zusammen, vIL-10 und hIL-10, blockieren hocheffizient die Aktivierung und die Proliferation von T-Lymphozyten und die zytotoxische Aktivität von T- und NK-Zellen (Glaser, 2005). Das Zytokinspektrum des CFS hat demnach Ähnlichkeit mit dem lytischer (aktiver/reaktiver) EBV-Infektionen.

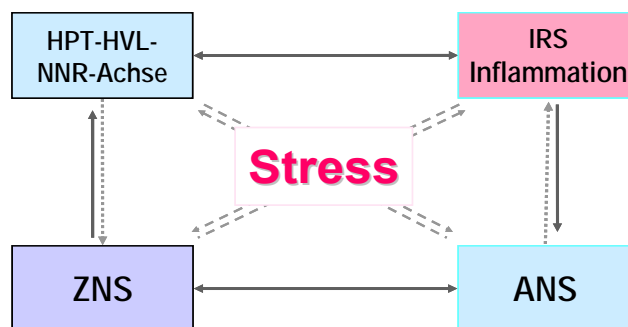


Weitere immunologische Funktionsanomalien bei CFS weisen ebenfalls Parallelen zur protrahiert verlaufenden EBV-Primärinfektion bzw. reaktivierten EBV-Infektion auf. Hierzu zählt die für CFS relativ typische Zunahme EBV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen (CD8/CD57-positive CTL). Außerdem die Zeichen chronischer T-Zellaktivierung mit gesteigerter Expression von Aktivierungsmarkern der T-Zellen (HLADR, CD38, CD25) im flowzytometrischen Immunprofil ; die häufig reduzierte T-Zellfunktion, die im Lymphozytentransformationstest (LTT) oder im Immuntransformationstest mit Zytokinprofilierung (ITT) gegenüber lytischen oder Latenzantigenen nachgewiesen werden kann; vor allem die Abnahme der zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen (Landay, 1991). Daher hat auch die Bezeichnung CFIDS (Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome) ihre Berechtigung.

## Immun-Neuro-Achse

Die inflammatorische Immunreaktion (*IRS = immuninflammatorisches Response-System*) gehört zu den zentralen Mechanismen der Stressantwort – neben der Stresshormonachse (*HPT-HVL-NNR-Achse: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse*), dem zentralen (ZNS) und dem peripheren (sympathischen) autonomen Nervensystem (ANS).

**Abb 2: Schema der Stressbewältigungsachsen und ihrer Interaktion**



Die proentzündlichen Zytokine wie IL-1 $\beta$ , TNF-alpha, IL-6 oder Interferon-gamma haben unmittelbaren Einfluss auf das Neurovegetativum. Sie können direkt oder indirekt zentral über Zytokinrezeptoren auf Gliazellen und auch auf Neuronen bzw. durch Stimulation der zentralen Zytokinsynthese (Mikroglia) die Ausschüttung von CRH (ACTH) und von Neurotransmittern stimulieren und synergistisch die hormonelle und neuronale Stressantwort verstärken (Tab. 1).

Umgekehrt stimuliert Noradrenalin die Ausschüttung der inflammatorischen Mediatoren. Cortisol und Noradrenalin induzieren Immundysfunktion, hemmen die zelluläre Immunantwort (T-Zellen) und die NK-Zell-Aktivität. Vor allem IL-1 $\beta$  gilt als maßgeblicher Auslöser der zentralen Fatigue.

Überschießende inflammatorische Stressantwort führt zur Symptomatik des sog. „*Sickness Behaviours*“ (Dantzer, 2008) das neben der zentralen Fatigue subfebrile Temperaturen, Inappetenz, physische Schwäche, Schmerzen und psychische Alterationen bis zu Depressionen umfasst („*cytokine theory of disease*“; Dowlati, 2010).

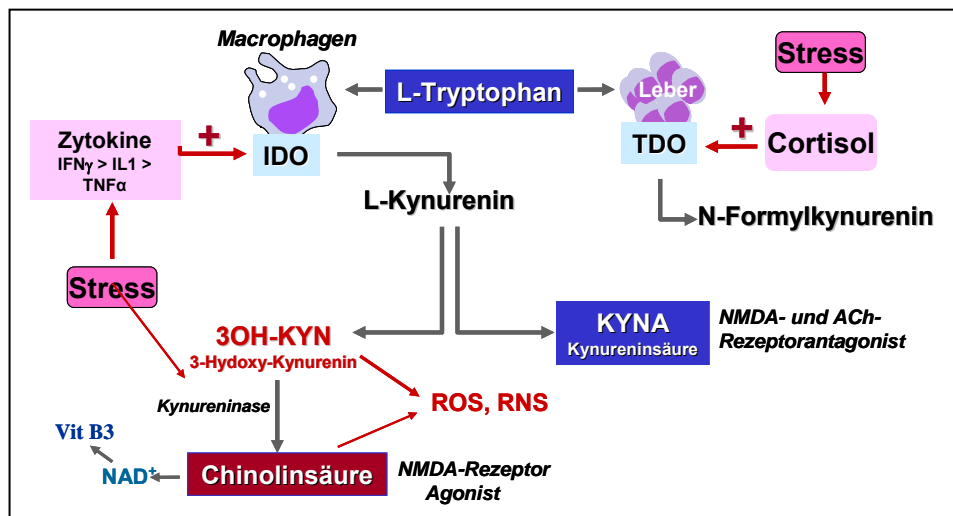
**Tabelle 1: Unmittelbare neuroendokrine Wirkungen von Zytokinen**

Zytokin	ZNS-Synthese	ZNS-Wirkungen	Neuroendokrine Effekte
<b>IL-1</b>	Astrozyten Mikroglia Neurone, u.a. in Cerebellum Hippocampus	Mikroglia proliferieren Neurotoxizität, Apoptose	Stimulation der HPA-Achse, HGH, Prolaktin, hemmt TSH, LH, Noradrenalin-, Dopamin-, GABA-, Serotoninstimulation Fieberinduktion, Myalgien, Schlafdysregulation, Fatigue, „Sickness Behavior“, Stressmodulation, Libidoverlust
<b>IL-2</b>	Astrozyten Mikroglia Oligodendrozyten	Neurogenese, antiapoptotisch Neuroprotektion	Stimulation der HPA-Achse Analgesie, Dopaminstimulation, kognitive Dysfunktion, Depression, Myalgien
<b>IL-6</b>	Astrozyten Mikroglia	Neuroprotektion, Neurogenese; hohes IL-6 – Neurotoxizität, BHS-Störung, ICAM-1	Stimulation der HPA-Achse, Noradrenalin-, Dopamin-, GABA-, Serotoninstimulation, Fieber, Schlaf'faktor' Stressmodulation
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	Astrozyten Mikroglia Neurone	NO-Produktion, Chemokine ICAM-1, NGF-Produktion	Fieber, Schlafsteigerung, Myelinschädigung, Katecholaminstimulation, Steigerung der Kognition
<b>TGF<math>\beta</math></b>	Astrozyten, Mikroglia	TNF $\alpha$ /IL-1/IL-6/IL-1/ICAM-1/VCAM-1 Hemmung	Survival dopaminerger Neurone, Neuroprotektion, Apoptosehemmung, Prolaktinhemmung
<b>IFN<math>\alpha</math>-<math>\gamma</math></b>	Astrozyten Mikroglia Multiple Neurone	Neurotoxizität, ICAM-1, VCAM-1, IL-12, MHCII- Expression	Fatigue, Temperaturregulation, Inappetenz, Übelkeit, Libidoverlust, Noradrenalin-/Serotonindepletion, Dopaminstimulation, Ängste, Myalgien, Kognition, Psychotischer Effekt, Apathie, Suizidalität

Darüber hinaus fördern inflammatorische Zytokine monoaminerge Dysfunktion, vor allem Interferon-gamma, das durch Aktivierung des Makrophagenenzym IDO (*Indolamin-2,3-Dioxygenase*) den Tryptophanmetabolismus verstärkt in Richtung der Synthese von Kynureninen lenkt und die Serotoninsynthese blockiert (Abb. 3). Auch Melatonin kann durch IDO abgebaut werden.

Die anderen proentzündlichen Zytokine sind ebenfalls, allerdings schwächer wirksam als Interferon (Grohmann, 2003). Die Kynurenine dienen im Sinne eines Feedback-Mechanismus der Downregulation der zellulären Immunantwort nach viraler oder entzündlicher Aktivierung. Der als Folge der IDO-Aktivierung hervorgerufene Tryptophanmangel wird heute als Grundlage der zytotoxischen Wirkung von Interferon-gamma gegenüber Targetzellen gesehen (z.B. Apoptose virusinfizierter Zellen).

**Abb. 3 Tryptophanmetabolismus bei Stress:** Tryptophan (Trp) wird schon unter normalen Bedingungen vorwiegend zu Kynureninen metabolisiert, vor allem L-Kynurenin und Kynureninsäure, die u.a. immunmodulatorisch und Glutamat-antagonistisch wirken. (1) Bei Stress wird Trp unter dem Einfluss von Cortisol (Leber, Astrozyten, Niere) durch Induktion der TDO (Trp-Dioxygenase) verstärkt zu Kynureninen metabolisiert. Cortisol, Prolaktin und Tryptophan stimulieren die TDO-Aktivität, Antioxidantien, Antidepressiva (SSRI-Typ) und COX2-Inhibitoren wirken hemmend. (2) bei Stress-induzierten oder anderen Entzündungszuständen wird Trp unter dem Einfluss proentzündlicher Zytokine wie vor allem Interferon-gamma über Induktion der IDO (Indolamin-Dioxygenase in Immunzellen/Makrophagen, Neuronen, Endothelien) verstärkt zu den Kynureninen 3OH-Kyn und Chinolinsäure (Cho) metabolisiert, die beide hochgradig prooxidativ wirken und ROS, NOS induzieren. Cho ist außerdem ein potenter Glutamatrezeptor-Agonist (NMDA) und kann auf diesem Wege excitotoxisch, neurotoxisch wirken. In beiden Fällen (Stress, Zytokine) sinkt die Bildung von Serotonin aus Trp, es kann zu neuroendokriner Dysfunktion kommen. Die IDO-Aktivität wird durch Serotonin und Melatonin, COX2-Hemmer, Boswellia, Antioxidantien, Antidepressiva (SSRI), Lithium (Rubidium) oder Bupropion gehemmt. Zusammengefasst kann chronische Stress-Belastung bei Personen mit hohem Entzündungspotential zu anhaltendem symptomatischem Serotonin-Defizit führen.



Bei normalem, zeitlich begrenztem Verlauf der Entzündungsreaktion ist der vorübergehende Tryptophanabfall unproblematisch. Bei längerer Entzündungsdauer kann der dem Tryptophanentzug folgende Serotoninmangel allerdings symptomatisch werden.

Neben der Fatigue ist die reaktive Depression eine besonders häufige Komplikation der Monoamindegradation. Dies wird nicht nur in der Häufung depressiver Verstimmungen bei chronisch entzündlichen Prozessen deutlich, sondern noch mehr im Auftreten schwerer Depressionen bei bis zu 45% Zytokin-behandelter Patienten mit chronischer Hepatitis, MS oder Tumoren (Menkes, 2000). Auch einige der CFS-Symptome, neben der Fatigue vor allem die Depressionen und die Schlafprobleme dürften unmittelbar dem Zytokin-induzierten Serotoninmangel zuzuschreiben sein.

Für die in diesen Fällen kausale Behandlung bietet sich die Serotoninvorstufe 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) an, deren Wirksamkeit durch die Kombination mit Antidepressiva vom SSRI-Typ (*Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor*) noch gesteigert werden kann (Turner, 2006).

## **Stress-Immun-Achse**

Stress verändert sowohl die Aktivität der HPT-HVL-NNR-Achse als auch der monoaminergen Hirnareale und Neurone. Unter akutem Stress steigen Cortisol und die Monoamine Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Serotonin kurzfristig an. Anhaltender Stress kann sowohl zum *Hyper-* als auch zum *Hypocortisolismus* führen. Die Aktivität der Monoamine fällt unter Dauerstress immer mehr ab, zuerst Serotonin, gefolgt von Adrenalin, Noradrenalin und schließlich auch Dopamin.

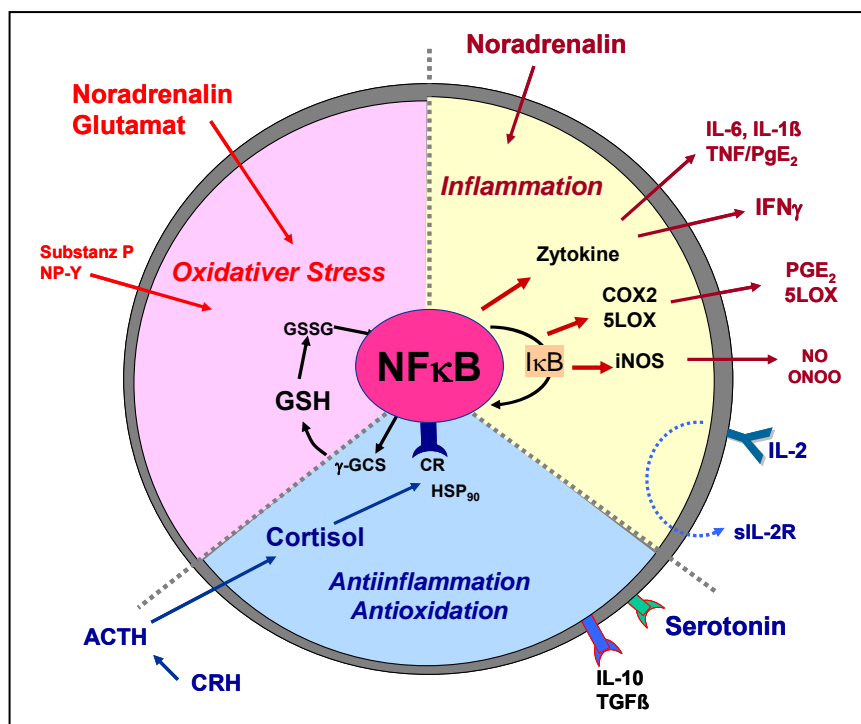
Stress ist auch Ursache für die Bildung proentzündlicher Zytokine, die Aktivierung der zellulären Immunabwehr, selbst die Reaktivierung latenter Virusinfektionen. Die Reaktivierung latenter EBV- oder CMV-Infektionen wurde mehrfach berichtet, wobei sowohl die HPT-HVL-NNR-Stresshormonachse als auch zentrale monoaminerge Systeme involviert sind (Prosch, 2000; Glaser, 2005).

Glukocorticoide hemmen die zelluläre Immunabwehr, die Proliferation der T-Zellen, die NK-Zellaktivität und sie verändern das Zytokinmuster der T-Zellen vom zellulären TH1-Typ (IL-2, IFN-gamma) hin zum TH2-Typ (IL-4, IL-10, etc.). Dadurch wird das labile Gleichgewicht der Virussuppression durch das zelluläre Immunsystem nachhaltig gestört. Die Aktivierung latenter EBV-Infektionen wurde wiederholt bei Glukocorticoidtherapie oder endogenem Hypercortisolismus beschrieben (Schmidt, 2010). Bemerkenswert ist, dass auch bei normalem Cortisol mit stärkeren Fluktuationen der Konzentration und Störung der Tagesrhythmik latente EBV-Infektionen aktiviert werden können (Cacioppo, 2002).

Der Noradrenalinpeak der akuten Stressreaktion stimuliert über den bekannten NF- $\kappa$ B-Mechanismus (*Nukleärer Transferfaktor kappa B*) der Immunzellen die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (McKay, 1999, Bierhaus, 2003). Das Ausmaß dieser akuten, durch psychische, mentale, physische oder toxische (Schadstoffe, Schwer-

metalle, Strahlung, oxidativer Stress) Stressoren auslösbaren Entzündungsreaktionen weist bereits bei Gesunden erhebliche Unterschiede auf. Während die Mehrheit einen kurzen, mäßig ausgeprägten Effekt zeigt, reagieren andere mit länger anhaltendem und erheblich stärkerem Anstieg von inflammatorischen Zytokinen und klinischen Anzeichen des von Zytokinen geprägten „Sickness Behaviours“ (Bierhaus, 2003; Dantzer, 2008).

**Abb 4: Schema der neuroendokrin-inflammatorischen Interaktionsformen.** Noradrenalin und Glutamin wirken prooxidativ, Noradrenalin akut proentzündlich. Cortisol ist das wichtigste anti-entzündliche Agens, daneben Acetylcholin (Parasympathikus). Serotonin wirkt ebenfalls entzündungshemmend, außerdem IL-2/T-Zell-stimulierend. Die zentrale zelluläre Schaltungsebene für diese Aktionen sind die sog. REDOX-sensitiven nukleären Transferfaktoren wie NF- $\kappa$ B. Über NF- $\kappa$ B Aktivierung werden die inflammatorischen Zytokine induziert, ebenso proentzündliche Enzyme (COX2, 5-LOX) bzw. pro- (iNOS) und antioxidative (Glutathionsynthase) Enzyme. Die neuroendokrinen Faktoren modulieren hemmend (Cortisol, Serotonin, Ach) oder aktivierend (Noradrenalin, Glutamat, Substanz P, NPY) das NF- $\kappa$ B-Aktivitätsniveau, entweder durch direkte Interaktion mit NF- $\kappa$ B oder über das NF $\kappa$ B-Inhibitorsystem I- $\kappa$ B.



## Hypocortisolismus

Das Neuroendokrinum kommt nicht nur mittelbar als Ausgangspunkt der Reaktivierung latenter Virusinfektionen, der Immundysfunktion und entzündlichen Zytokinaktivierung und der dadurch ausgelösten klinischen Symptomatik in Frage, sondern auch direkt als Ursache von zentraler Fatigue, Leistungseinbruch, kognitiven Defiziten, Depressionen, Schlafstörungen, etc.

Zentrale Fatigue zählt zu den Hauptsymptomen des Hypocortisolismus (Vgontzas, 2006), auch die für CFS typischen Arthralgien, Myalgien, Schlafstörungen und depressiven Verstimmungen werden als Begleitphänomene des Hypocortisolismus genannt. In Stresssituationen steigen ACTH und Cortisol außerdem bei CFS geringer an als bei Gesunden (Gaab, 2005).

Der Aktivitätsabfall der HVL-NNR-Achse mit funktionellem Hypocortisolismus gehört neben der Immundysfunktion und Inflammation zu den zentralen Charakteristika des CFS. Zahlreiche Studien haben den Hypocortisolismus beim CFS betont (Cleare 2003; Gaab, 2005), die erste bereits 1981 (Poteliakhoff). Der *Hypocortisolismus* des CFS ist jedoch entgegen landläufigen Vorstellungen nicht Ausdruck einer primären Nebennierenrinden-Unterfunktion (M. Addison), sondern Folge verminderter hypothalamischer Aktivität. Insofern trifft der häufig fälschlich verwendete Begriff der „*Hypo-adrenia*“ oder „*adrenal insufficiency*“ für CFS nicht zu.

Der Nachweis des Hypocortisolismus gelingt am besten durch Bestimmung des freien Cortisols im Speichel (Gaab, 2005) oder von Gesamtcortisol im 24h Urin (Cleare, 2001). Die Bestimmung von ACTH im Plasma trägt ggf. zur Klärung bei, **denn beim CFS ist außer Cortisol auch ACTH niedrig, während es bei adrenaler Insuffizienz im Feedback erhöht wäre.** Die Ursache für den *Hypocortisolismus* bei CFS ist also auf Höhe des Hypothalamus zu vermuten, wo neuronale und inflammatorische Signale konvergieren. Auch das Burn-out Syndrom, Fibromyalgie, MCS (*multiple chemische Sensitivität*), PTSS (*Posttraumatisches Stresssyndrom*) und melancholische Depressionen sind durch Hypocortisolismus charakterisiert (Gold, 2002; Dantzer, 2008).

Die Behandlung von CFS mit Hydrocortison hat trotz des Cortisoldefizits und der Cortisol-assoziierten klinischen Symptomatik in mehreren Studien keinen oder nur mäßigen Erfolg gezeigt. Hydrocortison wurde zum Teil zu hoch dosiert (30 + 5 mg/die; McKenzie, 1998), wogegen später mit niedrigerer Dosis (5 – 10 mg Hydrocortison) zumindest bei einem Teil der Patienten der Fatiguescore gesenkt werden konnte (Cleare, 2001). Die Steroid-sensitive Aktivierung von XMRV könnte den mangelnden Therapieerfolg höherer Cortisoldosierungen bei CFS erklären.

## Serotonin

Die zentrale Fatigue ist ein komplexes Phänomen, das die Stresshormonachse, das zentrale Nervensystem, Immundysfunktion mit Zytokinaktivierung sowie die periphere Muskulatur involviert.

**Vieles spricht dafür, dass neben dem Hypocortisolismus und den inflammatorischen Zytokinen auch Serotonin besondere Bedeutung für die Entwicklung der zentralen Fatigue hat.** Serotonin ist maßgeblich an zahlreichen vitalen Funktionen wie Schlafregulation, Motivation, Depressionen, Appetitregulation, kognitiver Performance, Temperaturregulation, Suchtverhalten, und Schmerzperzeption beteiligt (Davis, 2000; Chaudhuri, 2004; Prins, 2006).

Serotonin wird aus der Aminosäure Tryptophan (Trp) mehrheitlich peripher im Magen-Darmtrakt sowie in geringerem Umfang zentral in serotoninerger Neuronen gebildet. Der kritische enzymatische Schritt der Serotonin-Synthese ist die Hydroxylierung von Trp zu 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) durch das Enzym Tph (Tryptophanhydroxylase), das in zwei unterschiedlichen molekularen Varianten vorkommt. Die Tph I katalysiert vorwiegend die periphere, die Tph II die zentrale Serotoninsynthese. Bei Synthese und Wirkung von Serotonin bestehen deutliche Geschlechtsunterschiede (Weiss, 2005). So beeinflusst Serotonin bei der Frau die prämenstruelle Stimmungslage, beim Mann in Kooperation mit Testosteron stärker das Aggressionsverhalten.

Die enorme Verbreitung serotoninerger Neurone über die verschiedensten Hirnregionen macht sein breites Wirkungsspektrum verständlich. (Jacobs, 1992).

**Tabelle 2:** Zentrale und periphere Serotoninwirkungen

ZENTRAL Tph II	PERIPHER Tph I
Appetit	Schmerzempfindung
Schlaf	Nociception
Motivation/Antrieb	Muskeltonus
Affekt	Gefäßtonus
Depressionen	Gastrointestinale Motilität
Suchtverhalten	Herzfrequenz
Kognition	Zelluläre Immunantwort
Sexualverhalten	Thrombozytenfunktion
Temperaturregulation	T-Zellfunktion

**Die Praxis hat gezeigt, dass außer dem Cortisoldefizit der Serotoninmangel CFS-typisch ist.** Das Serotoninsystem scheint störanfälliger zu sein als die anderen zentralen Neurotransmitter. Die möglichen Ursachen eines Serotonindefizits sind vielfältig. Außer hohem Verbrauch mit Erschöpfung des Präkursors Trp gehört zu den Hauptursachen die Hemmung durch Stresshormone (TDO) bzw. durch anhaltende Entzündungsaktivität (IDO).

Die dabei vermehrt gebildeten Kynurenine hemmen zusätzlich den Transport von Tryptophan über die Blut-Hirn-Schranke (BHS). Weitere Ursachen sind nutritiver Trp-Mangel oder hohe verzweigtkettige Aminosäuren, die an der Blut-Hirn-Schranke mit Tryptophan um die ZNS-Aufnahme konkurrieren. Oder toxische Enzymhemmung (Tph) durch Xenobiotika, oxidativen und nitrosativen Stress (Peroxyinitrit; Kuhn, 1999). Schließlich eine Vielzahl genetischer Polymorphismen des Serotoninsystems, genetische Varianten betreffend die Serotoninsynthese (Tph), den synaptischen Reuptake (SERT), die Serotonin-Rezeptorfamilie (5HTR<sub>1-15</sub>) und den Abbau (MAO-A).

Das große Wirkungsspektrum von Serotonin und die Vulnerabilität des Serotoninsystems haben zahlreiche therapeutische Konzepte für die Praxis initiiert. Das pathophysiologische Modell der Depression basierte lange Zeit auf Serotonin, später jedoch erweitert zur Monoamintheorie (Belmaker, 2008), die auch Noradrenalin und Dopamin einbezieht.

Für die Behandlung von Depressionen werden heute daher sog. Serotonin-Reuptake-Hemmern (*SSRI = Selective Serotonin Reuptake Inhibitor*) eingesetzt, die die Verfügbarkeit von Serotonin an der Synapse erhöhen. Die außerdem die Syntheserate steigern, antientzündlich wirken und die Neurogenese stimulieren. Durch die Hemmung des Reuptake-Spareffektes wird allerdings der Serotoninverbrauch erhöht und ein bereits vorhandener Mangel potentiell verstärkt.

Mitentscheidend für die Wirkung von Serotoninagonisten ist der Synergismus mit den anderen Neurotransmittern, in erster Linie mit Noradrenalin und Dopamin. Antidepressiva neuer Generation sind zunehmend Kombinationspräparate, z.B. die Familie der SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptakehemmer).

Entscheidend für die optimale Wirksamkeit von Neurotransmitter-gestützten Behandlungen ist offensichtlich neben der Restitution adäquater Neurotransmitter-Konzentrationen die Balance hemmender (Serotonin, GABA) und anregender (Noradrenalin, Dopamin, Glutamat) Neurotransmitteraktivitäten im ZNS.



### ***Genetik des CFS***

Vieles spricht dafür, dass prädisponierende genetische Faktoren für die Manifestation des CFS Bedeutung haben (Rief, 2010). Sie können erklären, dass die kumulative Wirkung von Stressoren bei einzelnen Personen, die genetisch ein höheres Risiko tragen, CFS auslöst. In Untersuchungen bei eineiigen Zwillingen zeigte sich eine Konkordanz von bis zu 50% für zentrale Fatigue (Chaudhuri, 2004).

Genetische Auffälligkeiten von Enzymen der Detoxifikationskaskade, die für die Elimination von Schadstoffen wichtig sind, wurden wiederholt bei CFS beschrieben. Auch Polymorphismen proinflammatorischer Gene, die gesteigertes Entzündungspotential bedingen, wurden diskutiert (Carlo-Stella, 2006).

Überzeugender sind jedoch die umfangreichen Untersuchungen, die zur Genetik des neuroendokrinen Stress-Responsesystems beim CFS durchgeführt wurden. Ein aufwendiges Projekt mit umfangreichem Screening der Genexpression von insgesamt 20.000 Genen wurde bei 172 CFS-Patienten durchgeführt, darunter 500 Gene neuroregulatorischer Komponenten (Vernon, 2006). **CFS-typische Unterschiede wurden bei 28 Genen gefunden, die alle in Immunfunktion, Zellkommunikation und Stressresponse involviert sind.**

In einem zweiten Projekt wurden 50 Gene eingehender auf charakteristische Genvarianten geprüft und auf drei neuroregulatorischen Genen vier bzw. fünf Polymorphismen identifiziert, denen ca. 75% prädiktiver Wert für die Diagnose des CFS zukommt (Goertzel; 2006; Smith, 2006). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden als entscheidender Durchbruch in der Suche nach den eigentlichen Ursachen des CFS eingestuft, auch wenn damit nicht alle Fragen beantwortet sind (Kaiser, 2006).

Die Ergebnisse der Genuntersuchungen zeigen jedenfalls, dass *Cortisol* über mehrere Varianten des nukleären Glukocorticoid-Rezeptors, *CRH* über eine Genvariante des CRH-Rezeptors und *Serotonin* mit der Tryptophanhydroxylase (Tph) wesentliche disponierende Faktoren für den klinischen Verlauf von CFS sind.

Auch die 28 im erweiterten Screening auffälligen Gene bezogen sich fast ausschließlich auf die CRH-ACTH-Cortisol-Achse und auf Serotonin. Zusätzlich fiel allein das Gen für das proinflammatorische Interleukin 6 auf (Smith, 2006).

**Tabelle 3:** Zusammenstellung der Gene und jeweiligen Genloci, die für CFS prädiktiv sind (adaptiert nach Goertzel, 2006)

**Tph2:** ZNS-Variante der Tryptophanhydroxylase, **NR3C1;** Nukleärer Glukocorticoidrezeptor, Subfamilie 3, Gruppe C, Untergruppe 1 bzw. 2; **CRHR2:** CRH Rezeptor Typ 2

Prädiktiv	Gen	SNP
76,3 %	Tph2, NR3C1 <sub>1</sub> , NRC1, NR3C1 <sub>2</sub> , CRHR2	rs1386486, rs1866388, rs6169, rs6188, rs2284217
75,2 %	Tph2, NRC1, NR3C1 <sub>2</sub> , CRHR2	rs1386486, rs6169, rs6188, rs2284217
75,2 %	Tph2, COMT, NRC1, NR3C1 <sub>2</sub> , CRHR2	rs1386486, rs4633, rs6169, rs6188, rs2284217
75,2 %	Tph2, Tph2 <sub>2</sub> , NR3C1 <sub>1</sub> , NRC1, CRHR2	rs1386486, rs4760750, rs6169, rs6188, rs2284217

Die Pathogenese des CFS ist auch nach aktuellem Wissensstand von einer endgültigen Klärung entfernt, aber vieles erscheint heute wesentlich klarer. Eine überzeugende Arbeitshypothese sollte die wesentlichen Erkenntnisse zur CFS-Pathogenese, die bis heute gewonnen wurden, zusammenführen. Dies sind vor allem die Anzeichen chronisch-viraler Aktivität, die Aktivierung proentzündlicher Zytokine, die Immundysfunktion, die sowohl die T-Zellen als auch die NK-Zellen betrifft, und die neuroendokrine Dysregulation, vorrangig mit Funktionsdefiziten der HPA-Stresshormonachse und des Serotonin-Systems. Dazu kommt die Reaktivierung von latenten Infektionen (EBV > CMV > HHV6), genetische Dispositionsfaktoren, Autoimmunität, Allergien und Unverträglichkeiten/ Pseudoallergien.

Zwei höchst unterschiedliche Konzepte erfüllen diese Forderung:

Konzept 1:

Das Modell der primär neuroendokrinen Störung, bei Personen mit genetischer Disposition, wobei die relevanten genetischen Variablen vorrangig die Neuroregulation mit Serotonin, das Stresshormonsystem mit CRH und Cortisol sowie die Inflammationsebene mit u.a. IL-6 betreffen, kommt es unter übermäßiger Einwirkung von Stressoren zu anhaltenden Veränderungen der Befindlichkeit und Leistungsfähigkeit. Extremformen der Reaktion sind die Depression und die zentrale Fatigue (Maes, 2010).

Die chronische Fatigue ist das zentrale Kriterium, gefolgt von Schlafstörungen, kognitiven Einbußen, Stimmungsschwankungen bis zu Depressionen und langsam fortschreitendem mentalem und physischem Abbau. Zu den Stressoren, deren kumulative Wirkungen das Regulationssystem des genetisch disponierten Patienten überfordern, können die verschiedensten Belastungsfaktoren gehören. An erster Stelle anhaltender psychischer Stress, frühere traumatische Ereignisse, aber auch übermäßiger

physischer Stress (Übertraining bei Hochleistungssportlern), Umweltfaktoren (chemischer Stress), Allergien, Infektionen; falsche, einseitige, übermäßige Ernährung, die zu erhöhtem oxidativem Stress und zu subklinischer chronischer Entzündung (*silent inflammation*) führen.

Alle Stressoren sind in der Lage, auf zellulärer Ebene über das Signalsystem der nukleären Transferfaktoren wie NF- $\kappa$ B entzündliche Aktivitäten zu induzieren und aufrecht zu erhalten.

Stress verursacht neben inflammatorischer Aktivierung (Noradrenalin, ROS) Abfall der NK-Zellaktivität und einen Th2-Shift der zellulären Immunität (Cortisol, Adrenalin), was die Reaktivierung latenter Infektionen, Allergien und Autoimmunität begünstigt. Die pro-entzündlichen Zytokine und Enzymprodukte (PGE<sub>2</sub>) verursachen ihrerseits oxidativen Stress und mitochondriale Dysfunktion mit vermehrter Bildung nitrosativer Metaboliten, was als Circulus vitiosus oxidativer und inflammatorischer Faktoren interpretiert wird (Pall, 2007).

Schließlich sind proentzündliche Zytokine (IL-1 $\beta$ ) verantwortlich für die Etablierung des zentralen Fatigiezustandes, die kognitiven Einbußen (Glutamat) und die psychovegetativen Alterationen wie Schlafstörungen (IL-6) und emotionale Instabilität bis zu Depressionen (Serotoninabfall, Hypocortisolismus).

### Konzept 2:

Das zweite, inzwischen höchst aktuelle Modell geht von einer viralen Infektion als zentralem pathogenetischem Prinzip des CFS aus. Nach akutem Beginn, oft in der Art eines „grippalen Infektes“, etabliert sich eine anhaltende schwere Fatigue (Prins, 2006).

Die Möglichkeit chronischer oder reaktivierter viraler Infektionen wurde immer wieder intensiv geprüft, nur sporadische Fälle waren jedoch nachweisbar. Allein EBV-assoziierte Erkrankungen erlangten größere Aufmerksamkeit, da EBV-Erstinfektionen im Erwachsenenalter relativ häufig mit postinfektöser Fatigue einhergehen. Allerdings zeigte sich immer wieder, dass es sich bei CFS eher um latente Infektionen, z.B. mit auffälliger Serologie (z.B. EBNA-Negativität), handelte, seltener um reaktivierte bis lytische Infektionen mit EBV-Teil- oder Vollreplikation.

Alles in allem fehlte bisher eine überzeugende virale Hypothese, die jetzt jedoch durch die Entdeckung des humanen infektiösen Retro-virus XMRV gefunden zu sein scheint. XMRV hat zwar offensichtlich geringe Infektiosität und Replikationsrate, die seine epidemische Verbreitung verhindern, andererseits jedoch hohe Stabilität und bemerkenswerte neurotoxische und immuntoxische Eigenschaften.

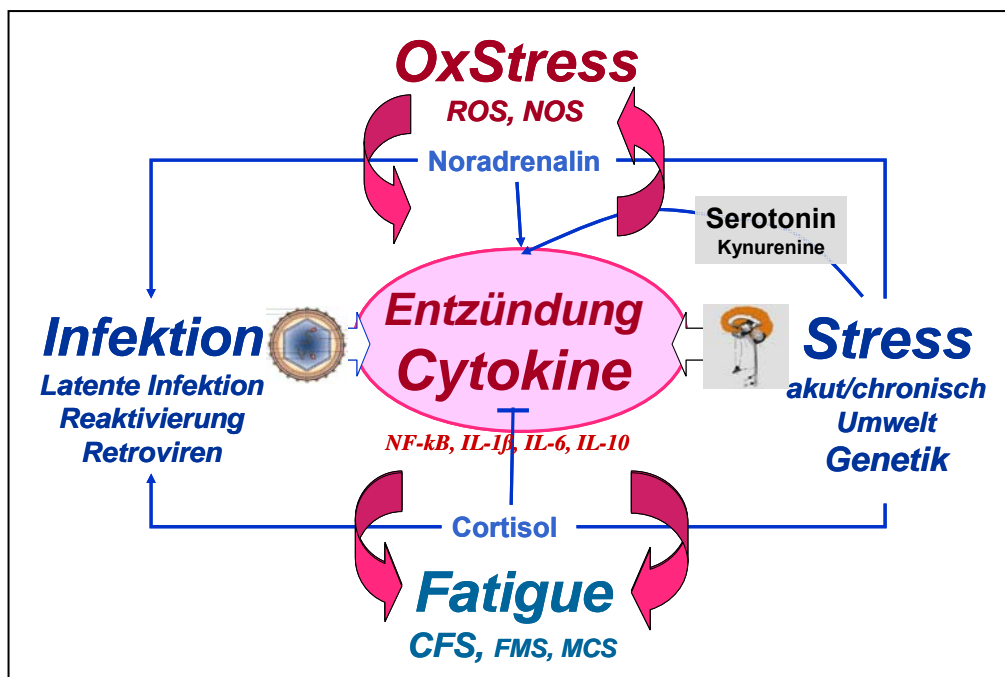
Die XMRV-Infektion könnte jahrelang oder auch lebenslang unerkannt bleiben, der Virus wurde immerhin auch bei Gesunden (4 bzw. 6%) gefunden. Auf dem Boden der XMRV-Infektion könnten jedoch Stressoren der zuvor beschriebenen Art zur Manifestation der XMRV-Erkrankung führen, wobei die Steroid-abhängige Aktivierung des Virus Bedeutung hat. Der „grippale Infekt“ zu Erkrankungsbeginn signalisiert den Übergang in die proliferative Erkrankung mit anhaltender entzündlicher Zytokinaktivierung und NK-, B- und T-Zelldysfunktion. Dadurch wiederum werden virale Infektionen oder die Reaktivierung latenter Virusinfektionen begünstigt.

Den weiteren Verlauf der Erkrankung bestimmen die chronischen Effekte der inflammatorischen Zytokine, die bereits oben diskutierten individuellen Dispositionsfaktoren und die erworbenen Stressoren.

Alle bisherigen Therapieansätze waren, wenn überhaupt, nur begrenzt erfolgreich, da sie notwendigerweise die zentrale Ursache der Erkrankung nicht tangierten. Dazu kommt, dass die Interaktion disponierender und erworbener Faktoren bleibende (krankhafte) Veränderungen bewirken kann, die allein durch Elimination von Stressoren, Ausgleich von nutritiven und neuroendokrinen Defiziten, antientzündliche und antioxidative Maßnahmen, sowie die Behandlung von Infektionen oder Allergien nicht kurzfristig heilbar sind. Es ist insbesondere bekannt, dass übermäßiger Stress, traumatische Ereignisse, Hypercortisolismus, Glutamatüberschuss oder umgekehrt Serotoninmangel sowie die Akkumulation toxischer Metaboliten oder Xenobiotika sich auf die neuroendokrine Balance, die Neuroregeneration und Neurogenese nachhaltig auswirken und oft schwer behandelbar sind.

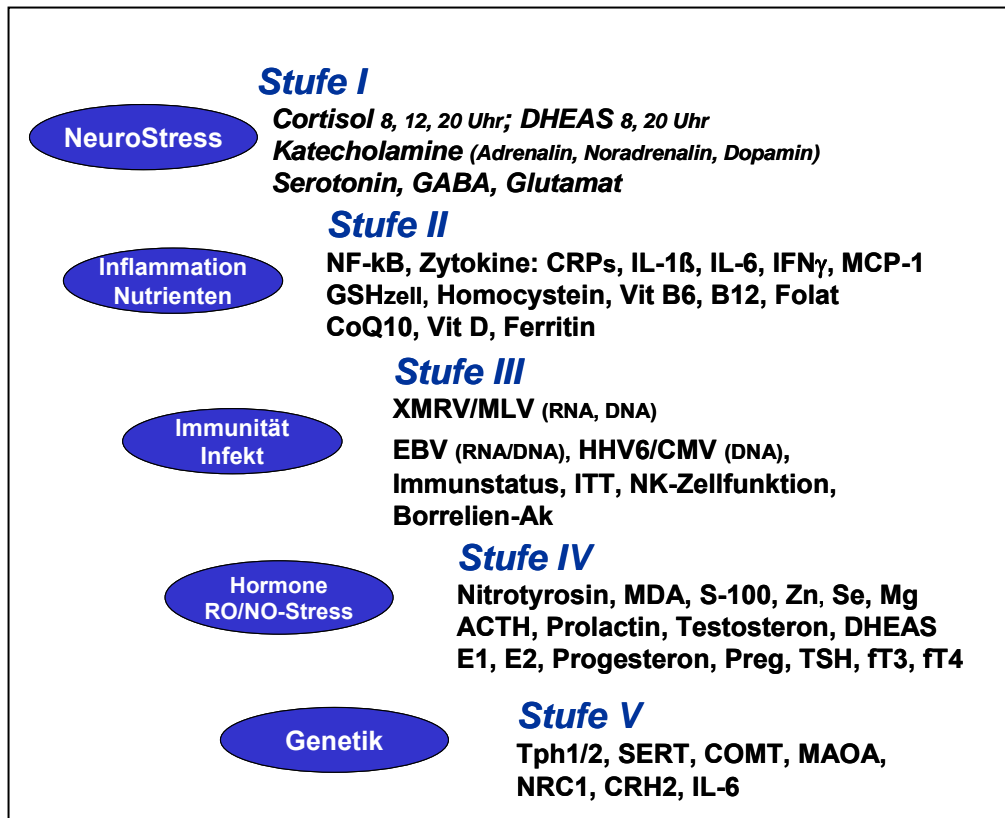
Sowohl beim neuroendokrinen als auch beim viralen Modell stehen die proentzündlichen Zytokine mit ihrem bekannten zentralen (ZNS) und peripheren Wirkungen im Mittelpunkt. Der Ursprung des zwar diskreten aber permanenten Inflammationsstatus bei CFS war bisher nur schwer zu erklären. Auch die Vorstellung des „*Vicious NO-ONOO-Cycle*“ von Pall (2007) beantwortet die Frage nach dem eigentlichen Agens des Krankheitsgeschehens nicht. Die Entdeckung des XMRV könnte die Erklärung sein.

**Abbildung 5: Zytokin-Modell der CFS-Pathogenese.** Stress, die Summe kumulativ wirkender unterschiedlicher Stressoren, oder virale Infektionen (XMRV) verursachen einen Zytokinstatus, wobei genetisch disponierende Faktoren mitbestimmend sind. Zytokine verursachen Fatigue, wobei Hypocortisolismus und Serotoninmangel beteiligt sind. Außerdem induzieren Zytokine oxidativen und nitrosativen Stress, wobei u.a. Noradrenalin, Glutamat und der Cortisol-/Serotoninabfall begünstigend wirken.



### Labordiagnostik des CFS

Abb. 6: Übersicht über die für die CFS-Differentialdiagnostik und Therapieauswahl wichtigen Laboruntersuchungen.



Hinweise zu einzelnen diagnostisch sinnvollen Spezialuntersuchungen beim CFS.

#### Zu Stufe I

Stresshormone: Für die Bestimmung von Cortisol und DHEA kommt Speichel in Frage, da hier unmittelbar die biologisch aktiven, freien Hormone unproblematisch messbar sind. Ein funktioneller Hypocortisolismus kann an der Höhe des Morgenwertes und der Abflachung der Tageskurve abgelesen werden. Durch die zusätzliche DHEA-Messung kann der Funktionszustand der Nebenniere selbst erfasst werden. Bei höhergradigem Cortisolmangel ist die Bestimmung von ACTH und ev. ein ACTH-Test zum Ausschluss einer primären NNR-Insuffizienz sinnvoll.

Neurotransmitter im Urin: Für die Bestimmung des Neurotransmitterstatus hat sich der **zweite** Morgenurin bewährt. Während die Neurosteroidozyklisch mit nächtlichem Peak synthetisiert werden, fällt die Neurotransmitterbildung nachts ab und ist im ersten Morgenurin auf Minimalniveau. Der zweite Morgenurin spiegelt dagegen die Anpassung des zentralen und vegetativen Nervensystems an die aktuellen Tagesbelastung wieder (Marc, 2010).

### ***Zu Stufe II***

Zytokinaktivierung: Für die Serumbestimmung eignen sich neben CRP am ehesten die Zytokine Interleukin 6, TNF $\alpha$  oder IL-10 und TGF $\beta$ , während andere zu gering konzentriert sind. Für den bei CFS meist notwendigen, hochsensitiven Nachweis einer Zytokinaktivierung ist der in vitro Test (ITT/Immun-Transformationstest) mit der Zytokininduktion in Patientenlymphozyten erforderlich. Er ermöglicht die Bestimmung aller wichtigen pro- und antiinflammatorischen Zytokine, darüber hinaus die Feststellung des T-Zellfunktionsstatus (Th1:Th2).

NF-kB: Die molekulargenetische Analyse der NF-kB-Aktivität ist ein besonders empfindlicher Globaltest für die Frage der entzündlichen Aktivierung bei fehlenden Zytokinanstiegen.

Glutathion (GSHzell): die Bestimmung von Glutathion in Blutzellen liefert wertvolle Hinweise auf das OxStress-Niveau, die TH-Polarität der T-Zellen (GSH-Absinken favorisiert Th2-Dominanz) und die eventuell toxische Belastung der Zellen.

### ***Zu Stufe III***

XMRV: An erster Stelle steht der XMRV-Nachweis, wofür drei Verfahren verfügbar sind: der Nachweis viraler DNA in Blutzellen, freie retrovirale RNA im Plasma oder XMRV-Antikörper im Serum. Durch vorangehende Lymphozytenkultur mit intermittierender Stimulation kann die Nachweissensitivität optimiert werden.

EBV: Epstein-Barr-Virus-Reaktivierungen sind in der Regel nicht serologisch zu verifizieren. Während die EBV-Primärinfektion serologisch eindeutig feststellbar ist, sind nur der Nachweis viraler mRNA im Plasma bei Teilreaktivierung oder viraler DNA im Blut bei lytischer Virusreplikation hinreichend sensitiv für den Nachweis der Reaktivierung. Der LTT und der ITT sind ebenfalls nicht geeignet, da sie latente und lytische Infektionen nicht differenzieren können. Dazu kommt, dass bei Reaktivierung of nur wenig oder kein IL-2 gebildet wird. Daher ist der ITT mit Nachweis der Induktion von IL-2 und zusätzlich IL-10 und IFN-gamma durch lytische EBA-Antigene am ehesten erfolgversprechend.

CMV, HHV6: die Durchseuchung der erwachsenen Bevölkerung mit CMV ist geringer als bei EBV oder gar HHV6. Die Erstinfektion mit beiden Herpesviren ist serologisch unproblematisch. CMV Reinfektionen sind (selten) möglich. Für Reaktivierungen muss virale DNA bestimmt werden.

Borrelien: Seit Jahren nehmen die Infektionen über Borrelien-infizierte Zecken in Deutschland zu. Das Krankheitsbild der Borreliose ist vielgestaltig und oft von Fatigue begleitet. Vor allem chronische Borreliosen nach fehlender oder unzureichender Erstbehandlung bereiten Probleme und stellen eine differentialdiagnostische Aufgabe bei der CFS-Diagnostik dar, zumal auch seronegative chronische Verlaufsformen diskutiert werden. Die Serologie kann ggf. durch den Nachweis Borrelien-spezifischer T-Gedächtniszellen (LTT, ITT) im Blut ergänzt werden.

Der durchflusszytometrische zelluläre Immunstatus beinhaltet in der CFS-Diagnostik über das Standardprogramm hinaus den Nachweis der T-Zellaktivierung (Expression von HLADR, CD38, CD25 auf T-Zellen,  $\gamma\delta$ T-Zellen) und auffälliger B-Zellpopulationen (CD19/CD5).

Die T-Zellfunktion wird im LTT oder besser im im vitro Zytokin-Profil stimulierter T-Zellen (ITT) gemessen.

Für die Analyse der NK-Zellaktivität (Zytotoxizität) ist seit vielen Jahren die Bestimmung der Abtötungsrate von Modell-Tumorzellen in der Zellkultur etabliert.

#### **Zu Stufe IV**

Hormonstatus: Stress (Cortisol) beeinträchtigt die Schilddrüsenfunktion durch Hemmung der T4-Konversion. Hypothyreose geht u.a. mit Fatigue einher. Daher ist nicht nur TSH sondern auch die Bestimmung der freien Hormonspiegel ft3 und ft4 bei CFS angezeigt.

Die Sexualhormone haben erheblichen Einfluss auf das Neuroendokrinium. Sie diffundieren frei durch die Blut-Hirn-Schranke und können auch zentral synthetisiert werden, sodass insbesondere Pregnenolon, Östradiol, Progesteron, Testosteron und DHEA auch als Neurosteroid bezeichnet werden. Hormondefizite äußern sich häufig mit Fatigue und kognitiven sowie psychovegetativen Störungen wie Schlafprobleme und Stimmungsschwankungen.

#### **Zu Stufe V**

Genetische Polymorphismen: Untersuchungen zur Genetik des CFS sind in seltenen, therapeutisch komplizierten Fällen zu erwägen. Dabei geht es um die Feststellung von CFS-relevanten Polymorphismen der Stresshormon- und Serotonin/Katecholaminachse: Tph 2, SERT, MAOA, COMT, NRC1, und CRH2. Auch die Bestimmung von Polymorphismen der inflammatorischen Gene (IL-1 $\beta$ , IL-6) kann im Einzelfall für die antientzündliche Behandlung sinnvoll sein.



### ***Behandlungs-Optionen bei CFS***

Für die Behandlung des CFS rücken die aktuellen Virusbefunde in den Vordergrund. Falls sich XMRV nicht nur als Marker sondern auch als Ursache des CFS bestätigt, wird erstmals eine kausale CFS-Therapie möglich. Verschiedene antiretrovirale Therapeutika werden bereits diskutiert: die reverse Transcriptaseinhibitoren Zidovudin, Tenofovir oder der Integraseinhibitor Raltegravir. Die erfolgreiche Behandlung von Hodgkin-Lymphom bei mehreren CFS-Patienten mit anti-CD20/B-Zellantikörper (Rituximab), die zu erheblichem Rückgang der CFS-Symptomatik führte (Fluge, 2009), könnte sich ebenfalls als kausale CFS-Therapie etablieren.

Für die symptomatische Therapie bieten sich mehrere Behandlungs-Optionen an:

#### *Behandlungs-Option 1:*

Die Korrektur der neuroregulatorischen Störungen, entweder durch ein geeignetes modernes „Antidepressivum“ oder in physiologischer Weise über die Restitution der Neurotransmitter (NT)-Pools im ZNS durch die Zufuhr der entsprechenden NT-Bausteine. Die Substitution mit den Aminosäurevorstufen der Neurotransmitter ist effektiv, schonender als die Behandlung mit Antidepressiva und nahezu nebenwirkungsfrei. Außerdem wird bei vorhandenem Defizit nicht nur symptomatisch die „Restwirkung“ der noch verfügbaren NT-Menge durch Reuptakehemmung seitens des Antidepressivums verstärkt sondern auf physiologische Weise die körpereigene Syntheserate erhöht.

Aminosäuren wie Tryptophan bzw. seine erste Umbaustufe 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) sind seit vielen Jahren als Serotonin-Vorstufen in der Praxis bei Depressionen, Schlafstörungen, Fibromyalgie, Adipositas oder Angststörungen bewährt (Birdsall 1998; Turner 2006) und bei bestimmten genetischen Varianten der Serotoninachse wie Defekten der Tph II oder des Serotonintransporters („Reuptake“-Molekül in der synaptischen Membran) sogar erste Wahl.

Die Neurotransmitter selbst können wegen ihrer Blockade an der Blut-Hirnschranke nicht eingesetzt werden. Egal, ob ernährungsbedingter Substratmangel, mangelnde Synthese, verminderte Rezeptoraffinität, überschießende Metabolisierung (MAOA, COMT); durch die Zufuhr von Aminosäurevorstufen kann das absolute oder auch relative Neurotransmitter-Defizit ausgeglichen werden. Glutamin als GABA/Glutamat-Vorstufe und Tyrosin (Phenylalanin) bzw. DOPA als Katecholamin-Vorstufen stehen zur Verfügung. In einigen Fällen hat sich auch das Serotoninderivat Melatonin in der CFS Therapie bewährt (van Heukelom, 2006).

Ziel der Aminosäurebehandlung ist die Normalisierung der zentralen NT-Konzentrationen, wobei Serotonin am wichtigsten ist. An zweiter Stelle die Wiederherstellung der Balance aller zentralen Neurotransmitter: Serotonin, Noradrenalin, Dopamin sowie GABA/Glutamat. Schließlich wird nach längerer Substitution auch die Neurogenese durch Stimulation des wichtigsten neuronalen Wachstumsfaktors BDNF langfristig restituiert (Paizanis, 2007).

Über die Restitution der zentralen Neurotransmitter-Balance kann auch die Stresshormonachse ggf. wieder stabilisiert und der CFS-typische Hypocortisolismus behoben werden, denn sowohl Noradrenalin als auch Serotonin stimulieren die Cortisolbildung. Die Ergebnisse mit Hydrocortison-Behandlung bei manifestem Hypocortisolismus sind widersprüchlich. Bei hartnäckigen Fällen wird jedoch die intermittierende, niedrig dosierte Substitution empfohlen. Mit Acetylcystein (ACC) kann der zentrale Glutathion-Spiegel angehoben und das antioxidative und antientzündliche Potential verstärkt werden. ACC kann darüber hinaus zellulären Glutamatüberschuss durch direkten Austausch abbauen.

#### Behandlungs-Option 2:

An zweiter Stelle kommt bei nachgewiesener Herpesvirus-Reaktivierung (EBV, CMV, HHV6) die antivirale Therapie mit oralem Valganciclovir in Betracht, über die vielversprechende Ergebnisse berichtet wurden mit bis zu 70% Vollremission (Kogelnik, 2006). Auch COX2-Inhibitoren und Artemisia sind für die Behandlung von Herpesvirus-Komplikationen interessant, da sie die Virusreplikation hemmen.

Außer der antiviralen Therapie ist die Stärkung der antiviralen Immunität angezeigt, da bei CFS in vielen Fällen sowohl die NK-Zellzytotoxizität als auch die T-Zellaktivität eingeschränkt sind. Evtl. geeignete Immunmodulatoren sind Thymuspeptide, Arabinogalactan (MGN-3), Immunpilze (Reishi, Cordyceps, Shiitake), Astragalus, Zink, Vitamin C oder Selen.

Auch Vitamin D ist aufgrund seiner spezifischen immunologischen Wirkungen wichtig, da es einerseits inflammatorische Immunaktivitäten hemmt und andererseits die antivirale Immunität stärkt und die Konzentration in der deutschen Bevölkerung weit unter den international empfohlenen Basiswerten liegt.

#### Behandlungs-Option 3:

An dritter Stelle steht die kombinierte antioxidativ-antientzündliche Therapie, die nicht nur peripher sondern wegen der zu vermutenden neurotoxischen und neuroinflammatorischen Auswirkungen der Erkrankung auch zentral wirksam sein muss. Entsprechende Blut-Hirnschranken-gängige Substanzen sind u.a. Cystein/Acetylcystein, alpha-Liponsäure, Curcuma, Resveratrol, langkettige Omega 3-PUFA (vor allem DHA), Lecithin (Acetylcholin-Vorstufe) und vor allem Melatonin. Für die Entgiftung von toxischen Stickstoffoxiden (Peroxynitrit) sind BH4 (Tetrahydrobiopterin) und Vitamin B12 als Methyl- oder Adenosyl-Cobalamin besonders geeignet.

Behandlungs-Option 4:

Nicht zuletzt die Verbesserung der zellulären Energieausbeute und in diesem Zusammenhang besonders die Optimierung der mitochondrialen Funktion u.a. durch Coenzym Q10 (möglichst als gut resorbierbares reduziertes Ubichinol in liposomaler Form).

Außerdem werden Pyrrolchinolin-Chinon (PQQ), L-Carnitin, alpha-Liponsäure, Carnosin, Magnesium, NADH, Ribose, u.a. genannt.

Behandlungs-Option 5:

Schließlich die Reduktion bzw. möglichst die Vermeidung von Stressoren wie Rauchen, Alkohol (der oft sowieso schlecht vertragen wird), chemische Belastungen, übermäßige Kalorienzufuhr. Körperliche Aktivität ist höchst umstritten, da individuelle Überlastungen regelmäßig zumindest vorübergehend zu erheblicher Befundverschlechterung führen (zentrales kanadisches CFS-Kriterium) und die Erholung stark verzögert ist. Andererseits begünstigt völlige Inaktivität den allmählich fortschreitendem gesundheitlichen Abbau.

### ***Der Fall***

Abschließend soll an einem besonders eindrucksvollen CFS-Fall die aktuelle Diagnostik und Therapie vorgestellt werden:

#### **Patientin 47 Jahre, seit 11 Jahren erkrankt:**

Besonderheit: Selektiver IgG3-Subklassendefekt. Vor 2 Jahren schwere Parvovirus-Infektion. Begleitsymptome neben der schweren Fatigue, die zur Arbeitsunfähigkeit führte: Kopfschmerzen, Myalgien, Fibromyalgie, Stimmungsschwankungen, erhöhter Schlafbedarf, nicht-erholsamer Schlaf, Konzentrationsstörungen, eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis, Inappetenz, Allergien seit Erkrankungsbeginn, Nahrungsmittelintoleranzen, Hypotonie, gehäufte Infekte.

#### **Behandlung:**

Balance DS 1 – 1 – 0 (*N-Acetyl-Cystein, L-Theanin, L-Tyrosin, Mucuna Pruriens Extrakt (DOPA), 5-HTP, Vit C, Vit B6, Folsäure*); SerenePro 0 – 0 – 2 (*Vit C, Vit B6, Folsäure, Vit B12, Magnesium, Zink, Selen, Taurin, N-Acetyl-Cystein, 5-HTP, Theanin*), außerdem CoQ10/Ubichinol 2x100mg; L-Carnitin 600 mg, Methylcobalamin 1-5 mg, Curcuma 2g tgl (2x2); Artemisin (200 mg) 2x1. Die Behandlung ist bisher nicht abgeschlossen.

#### **Befunde:**

Die im Kontrollzeitraum erhobenen speziellen Laborbefunde sind unten aufgeführt (Abbildung 7.1 – 7.4). Serologische Tests auf Chlamydia trachomatis, Mykoplasmen, Borrelien, Bartonella, CMV waren negativ. Normaler AK-Status bestand bei VZV, Influenza, Parainfluenza, Chlamydia pneumoniae.

**Abb 7.1:** spezielle Labordaten, bei denen insbesondere der IgG3-Mangel und die pathologischen Werte für Pregnenolon, Vitamin D, CQq10 hervorzuheben sind. Die serologische Kontrolle ergab für EBV einen grenzwertig niedrigen EBNA-Titer, schwach positives Antigen, jedoch negative EBV-DANN

	<b>02.2008</b>	<b>06.2010</b>	<b>NW</b>	
<b>Cortisol (S)</b>	73	107	50 – 250	ng/ml
<b>ACTH</b>	10,3	9,7	9 – 52	pg/ml
<b>DHEAS</b>	70,3	118	70 – 250	µg/dl
<b>Pregnenolon</b>	1,1		3,4-8,5	nmol/l
<b>TSH</b>	1,29	1,18	0,35-2,50	µIU/ml
<b>CRPs</b>	< 0,3	0,32	< 0,36	mg/dl
<b>IgG</b>	519		670-1250	mg/dl
<b>IgG3</b>	< 5,0		25-125	mg/dl
<b>IgA</b>	83		80-270	mg/dl
<b>IgM</b>	41		40-230	mg/dl
<b>Vitamin D</b>	12,2	37,6	30 - 80	ng/ml
<b>CoQ10</b>	538	1610	750-1000	µg/l
<b>Glutathion zellulär</b>	722	845	> 650	Flmean
<b>Parvo B19 IgG</b>	1:1280	1:640	< 1:80	Titer
<b>IgM</b>	negativ		< 1:10	Titer
<b>HHV6 IgG</b>	1:80	1:40	< 1:20	
<b>IgM</b>	negativ		negativ	
<b>EBV VCA IgG</b>	1:320			< 1:80
<b>EA IgG</b>	negativ			negativ
<b>EBNA IgG</b>	1:20			> 1:20
<b>EBV Ag (mRNA)</b>	(+)	negativ		negativ
<b>EBV-DNA</b>	negativ			negativ

**Abb 7.2:** Das Lymphozytenprofil zeigt bei normaler Gesamt-Lymphozytenzahl hohe B-Zell-zahlen mit weit überdurchschnittlich hohem CD5-Anteil, vermehrt aktivierte T-Zellen (CD25, CD38) und erhöhte  $\gamma\delta$ -T-Zellen.

Leukozyten	8,6	/nl	4.0 - 10.0
Lymphozyten absolut	2.140	/ $\mu$ l	1100 - 4000
Monozyten	550	/ $\mu$ l	140 - 800
Granulozyten	5.520	/ $\mu$ l	2400 - 7400
T-Zellen absolut	1.797	/ $\mu$ l	920 - 2580
T-Zellen relativ	84	% CD3	60 - 84
gamma/delta T-Zellen	171	/ $\mu$ l	< 100
gamma/delta T %	8	% CD3	< 5
CD4-Helferzellen absolut	1.144	/ $\mu$ l	550 - 1660
CD4-Helferzellen relativ	53	% CD3	32 - 60
CD8-Zellen: absolute	439	/ $\mu$ l	280 - 930
CD8-Zellen: relativ	21	% CD3	13 - 40
CD4/CD8 RATIO	2,61		1,0 - 2,8
B-ZELLEN (CD19)	486	/ $\mu$ l	120 - 630
B-Zellen relativ	23	% Lympho	7 - 21
CD19+/CD20+ relativ	82	%	60 - 90
CD19+/CD5+ relativ	48	%	5 - 30
akt. T-Zellen (HLADR)	111	/ $\mu$ l	< 230
akt. T (HLADR) %	7	% CD3	< 11
akt. T-Zellen (CD38) absolut	565	/ $\mu$ l	102 - 554
akt. T (CD38) relativ	35	% CD3	6 - 28
akt.T-Zellen (CD25/IL-2)	487	/ $\mu$ l	< 400
akt.T(CD25) %	31	% CD3	< 22
CD4 reg absolut	52	/ $\mu$ l	50 - 130
CD3+/CD4+/CD8+	1	% Lymph	< 5
akt. T-Zellen (CD71)	296	/ $\mu$ l	< 190
CTL (cytotoxische T-Zellen)	13	/ $\mu$ l	10 - 190
cytotoxische T-Zellen relativ	1	% CD3	1 - 11

**Abb 7.3:** Zytokine im Serum waren bei der Patienten ungewöhnlich hoch, wobei das T-Zell-spezifische IFN $\gamma$  mit IL-12 dominiert. Auch der zelluläre Globalmarker NF- $\kappa$ B ist stark erhöht. Insgesamt ein enorm ausgeprägtes T-Zellinflammationsmuster während die unspezifisch-inflammatorischen Marker (IL-12, IL-6, TNF $\alpha$ , Neopterin unauffällig sind. Unter Behandlung ging die Entzündungsaktivität langsam zurück.

	<i>Basistest</i>	<i>Retest</i>	<i>NW</i>
<b>Zytokin</b>	<b>02.08.2008</b>	<b>05.06.2010</b>	
IL-1 $\beta$	33,9	8,3	< 1,0 pg/ml
IL-2	< 0,4	< 0,4	< 1,0 pg/ml
IL-6	3,4	2,8	< 2,0 pg/ml
IL-12	39,4	19,1	< 0,2 pg/ml
IL-17	2,5	1,5	< 1,0 pg/ml
IFN- $\gamma$	310	62,3	< 0,1 pg/ml
IL-10	91,0	31,5	< 0,1 pg/ml
TNF- $\alpha$	9,1	4,3	<8,5 pg/ml
TGF- $\beta$	19,3	14,0	> 35 pg/ml
NF- $\kappa$ B	88,23	41,2	< 18,4 U
Neopterin	1,5	1,5	< 10,0 nmol/l
CRP	0,34	0,32	< 0,5 mg/dl

**Abb 7.4:** Im neuroendokrinen Stressprofil zeigte sich initial ein ausgeprägter Serotoninmangel neben hoch aktivem Noradrenalin (zentraler Sympathikotonus) und toxischer Glutamatkonzentration. Unter Behandlung mit Serotonin- (5-HTP) und etwas Katecholaminvorstufe (Mucuna/DOPA) ging die Anomalie zurück und das klinische Befinden besserte sich mäßig. **Insgesamt sprechen die Laborbefunde für eine massive, chronische T/B-Zellaktivierung bei nur sehr diskreten Reaktivierungszeichen von EBV, sodass das typische Bild einer XMRV-Erkrankung mit neuroendokrinen und immunologischen Komplikationen naheliegt.**

	<i>Basistest</i>	<i>Retest 1</i>	<i>Retest 2</i>	<i>NW</i>
	<b>02.08.2008</b>	<b>22.05.2009</b>	<b>05.06.2010</b>	
Cortisol (Sp) 8 Uhr	12,90	9,1	7,1	4,0 – 12 pg/ml
12 Uhr	3,75	3,7	2,94	1,5 – 5,0 pg/ml
20 Uhr	1,84	1,4	1,42	0,4 – 1,5 pg/ml
DHEA (Sp) 8 Uhr	171	129,0	156,4	71 – 612 pg/ml
20 Uhr	24	66	58,3	50 – 428 pg/ml
Serotonin (S)	56,1	192	224	80 – 400 ng/ml
Adrenalin 2.MU	8,4	9,6	5,8	6 – 12 $\mu$ g/g Krea
Noradrenalin 2.MU	99,15	106,1	49,6	35 – 60 $\mu$ g/g Krea
Dopamin 2.MU	177	290,4	149,5	150 – 300 $\mu$ g/g Krea
Serotonin 2.MU	68,3	581,4	369,9	160 – 230 $\mu$ g/g Krea
GABA 2.MU	3,5	3,1	3,9	1,5 – 4,0 $\mu$ g/g Krea
Glutamat 2.MU	37	32,1	22	8 – 25 $\mu$ g/g Krea

## **Literatur**

- Belmaker RH, Agam G.* Major Depressive Disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:55-68
- Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, et al.* A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 1920-25, 2003
- Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA.* A formal analysis of cytokine networks in Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun* 24: 1209-1217, 2010
- Cacioppo JT, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, et al.* Autonomic and glucocorticoid associations with the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus. *Horm Behav* 42: 32-41, 2002
- Cameron B, Bharadwaj M, Burrows J, et al.* Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load. *J Inf Dis* 193: 684-71, 2006
- Carlo-Stella N, Bduilli C, DeSilvestri A, et al.* A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN $\gamma$  874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 24: 179-82, 2006
- Chia J, Chia A, Voeller M, Lee T, Chang R.* Acute enterovirus infection followed by myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and viral persistence. *J Clin Pathol* 2010; 63: 165-168
- Cleare AJ, Miell J, Heap E, et al.* Hypothalamo-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3545-54, 2001
- Cleare AJ.* The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocrine Rev* 24: 236-52, 2003
- Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW.* From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9: 46-56, 2008
- Davis JM, Alderson NL, Welsh RS.* Serotonin and central nervous fatigue : nutritional considerations. *Am J Clin Nutr* 72 : 573S-578S, 2000
- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim ER, Lanctôt KL.* A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446–457
- Fluge O, Melle O.* Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurology* 2009, 9:28: 1-7
- Gaab J, Rohleder N, Heitz V, et al.* Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 30: 188-98, 2005
- Glaser R, Padgett DA, Litsky ML, et al.* Stress-associated changes in the steady state expression of latent Epstein-Barr virus: implications for chronic fatigue syndrome and cancer. *Brain Behav Immunity* 19: 91-103, 2005
- Goertzel BN, Pannachin C, de Souza Coelho L, et al.* Combination of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 7: 475-83, 2006
- Gold W, Chrousos GP.* Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states, *Molecular Psychiatry* 7: 254-275, 2002
- Grohmann U, Fallarino F, Puccetti P.* Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 24: 242-49, 2003



- Jacob BL, Azmitia EC:* Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev* 72: 165-229, 1992
- Jason LA, Evans M, Porter N, Brown M, Brown A, Hunnell J, Anderson V, Lerch A, DeMeirleir K, Friedberg F.* The Development of a Revised Canadian Myalgic Encephalomyelitis. *Am J Biochem Biotechnol* 6: 120-135, 2010
- Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et al.* Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses; elevated anti-early antigen antibodies. *Ann Intern Med* 102: 1-7, 1985
- Kaiser J:* Genes and chronic fatigue: how strong is the evidence? *Science* 312:669-70, 2006
- Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hischier C, Montoya JG.* Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 2006; 37(Suppl. 1): S33-S38
- Krüger GR, Klueppelberg U, Hoffmann A, et al.* Clinical correlates of infection with human herpesvirus 6. *In Vivo* 8: 457-85, 1994
- Landay AL, Jessop C, Lennette ET, Levy JA:* Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 33:707-12, 1991
- Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ.* Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15874-15879
- Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Hgonga GK, Ricevuti G.* Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimm Rev* 2009; 8: 287-291
- Lombardi VC, Ruscetti FW, Gupta JD, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA.* Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Science* 2009; 326: 585-589
- Maes M.* An intriguing and hitherto unexplained co-occurrence: Depression and chronic fatigue syndrome are manifestations of shared inflammatory, oxidative and nitrosative (IO&NS) pathways. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010 [Epub ahead of print]
- Marc DT, Ailts JW, Ailts Campeau DC, Bull MJ, Olson KL.* Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: Validity and clinical applicability. *Neurosci Biobehav Rev* 2010 (epub ahead of print)
- Mawle AC, Nisenbaum R, Dobbins JG et al.* Immune responses associated with chronic fatigue syndrome : a case-control study. *J Infect Dis* 175: 136-41, 1997
- McKay LI, Cidlowski JA:* Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear-factor kappa B and steroid receptor-signaling pathways. *Endocr Rev* 20: 435-59, 1999
- McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al.* Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1061-66, 1998
- Menkes DB, MacDonald JA:* Interferons, serotonin and neurotoxicity. *Psychological Med* 30: 259-68, 2000
- Mikovits JA, Huang Y, Pfof MA, Lombardi VC, Bertolette DC, Hagen KS, Ruscetti FW.* Distribution of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Infection in Chronic Fatigue Syndrome and Prostate Cancer. *AIDS Rev* 2010 ; 12 : 149-152
- Moore KW, O'Garra A, De Waal Maleyt R, et al.* Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11 : 165-90, 1993

- Nasralla M, Haier J, Nicolson GL:* Multiple mycoplasma infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome. *Eur J Microbiol Infect Dis* 18: 859-65, 1999
- Paizanis E, Hamon M, Lanfumey L:* Hippocampal Neurogenesis, Depressive Disorders, and Antidepressant Therapy. *Neural Plasticity* 2007; 2007: 73754
- Pall ML:* Explaining unexplained Explaining Unexplained Illnesses Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Informa Healthcare, 2007; ISBN 978-0-7890-2389-6; Informa Healthcare
- Patarca R, Mark T, Fletcher MA, Klimas N:* Review: immunology of chronic fatigue syndrome. *J Chron Fatigue Syndrome* 6: 69-107, 2000
- Poteliakhoff A:* Adrenocortical activity and some clinical findings in chronic fatigue. *J Psychosom Res* 25: 91-95, 1981
- Prins JB, van der Meer JWM, Bleijenberg G:* Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 367: 346-55, 2006
- Reeves WC, Lloyd A, Vernon SD, et al.* Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 3: 25, 2003
- Rief, W, Hennings A, Riemer S, Euteneuer F.* Psychobiological differences between depression and somatization. *J Psychosom Res* 2010; 68: 495-502
- Rusmevichientong A, Chow SA.* Biology and pathophysiology of the new human retrovirus XMRV and its association with human disease. *Immunol Res* 48: 27-39, 2010
- Schmidt D, Reber SO, Botteron C, Barth T, Peterlik D, Uschold N, Männel DN, Lechner A. Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th cell responses. *Brain Behav Immun.* 2010; 24:1097-104
- Scott LV, Medbak S, Dinan TG:* Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 97: 450-57, 1998
- Silverman RH, Nguyen C, Weight CJ, Klein EA:* The human retrovirus XMRV in prostate cancer and chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Urol* 7: 392–402, 2010
- Smith AK, White PD, Aslakson E, et al.* Polymorphisms in genes regulating HPA axis associated with empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 7:387-94, 2006
- Suhadolnik RJ, Reichenbach NL, Hitzges P, et al.* Changes in the 2,5A synthetase/RNase L antiviral pathway in a controlled clinical trial with poly(I)-poly(C12U) in chronic fatigue syndrome. *In Vivo* 8: 599-604, 1994
- Suhadolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K, et al.* Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 17: 377-85, 1997
- Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD:* Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 109: 325-38, 2006
- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP:* Obesity-related sleepiness and fatigue. The role of the stress system and cytokines. *Ann NY Acad Sci* 1083: 329-44, 2006