

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med.
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress
München

***Neuro-Endokrinologie des
Chronic Fatigue Syndroms***

Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie

Juli 2009

Neuroendokrinologie des Chronic Fatigue Syndroms Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie

Einleitung

CFS (*Chronic Fatigue Syndrome; Chronisches Müdigkeitssyndrom*), in den USA häufig auch unter der Bezeichnung des **CFIDS** (*Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome*) und in England als **ME** (*Myalgic Encephalomyelitis*) geführt, ist eine zunehmend häufig diagnostizierte Erkrankung in den Industrieländern, deren **Pathophysiologie ungeklärt** ist und für die bis heute keine anerkannte, noch weniger eine kausale Behandlung existiert. Es handelt sich daher um eine **Ausschlussdiagnose**.

Zentrales Symptom ist ein über mindestens 6 Monate andauernder Zustand mehr als 50%iger Einschränkung der physischen und mentalen Leistungsfähigkeit, die durch Schlaf nicht verbessert und durch physische oder mentale Aktivität verstärkt wird.

„Müdigkeit“ oder „Erschöpfung“ sind absolut unzureichende Definitionen dieses Zustandes, eher **„gesteigerte Erschöpfbarkeit“**, treffend ist der Begriff der *„central Fatigue“*. 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 weiterhin aktuellen Definition des CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) müssen **mindestens vier der folgenden zusätzlichen Symptome** erfüllt sein: **gestörter, nicht erholsamer Schlaf mit Tagesmüdigkeit oder übermäßige Somnolenz; Konzentrationsschwäche; Muskelschmerzen; multiple Gelenksbeschwerden; Kopfschmerzen; Halsschmerzen; Lymphknotenschwellungen; protrahierte Erschöpfung nach physischer Belastung und langsame Erholung** (Reeves, 2003).

Außerdem treten weitere **Nebenergebnisse** bei CFS gehäuft auf: abdominelle 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 chronische Mononukleose, Autoimmunerkrankungen, Major-depression, Schizophrenie, Drogenabusus, Adipositas, Essstörungen, Schlafapnoe, Narkolepsie (www.cdc.gov/ncidod/diseases/cfs/info.htm).

Dagegen sind leichtere Formen psychischer Störungen wie depressive Episoden oder Angststörungen häufige Begleitsymptome des CFS. Die Zahl der Patienten in Deutschland ist unbekannt, in USA geht man von mindestens 800.000 Betroffenen aus, neue Schätzungen reichen bis zu einer **Prävalenz von 1,5%** (Cleare, 2003).

Pathophysiologie

Die Symptomatik zu Erkrankungsbeginn weist nach allgemeinen Erfahrungen (Mawle, 1997; Reeves, 2003): auf mindestens **zwei unterschiedliche Hauptformen** hin (1) akuter Beginn mit „grippalem Infekt“ und anschließend fortdauernder Fatigue oder (2) schleichender Beginn mit langsam zunehmender Symptomatik über Monate bis Jahre.

Die Erkrankung verläuft chronisch, die Prognose ist bisher ungünstig.

Virale Genese

Ursprünglich wurde Epstein Barr Virus (EBV) auf Grund auffälliger Antikörpertiter als Ursache einer chronischen Erkrankung eingestuft („chronic infectious nucleosis-like syndrome“), aus der anschließend 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 oder Q-Fieber (Marmion et al, 2009) bzw. Bakterien wie Mykoplasmen, Chlamydien oder Borrelien als Ursache des CFS in Verdacht. Apathogene Mykoplasmen (Mp fermentans, Mp hominis und Mp penetrans) wurden bei mehr als 60% der CFS Betroffenen gefunden und vorübergehend als Ursache diskutiert (Nasralla, 1999).

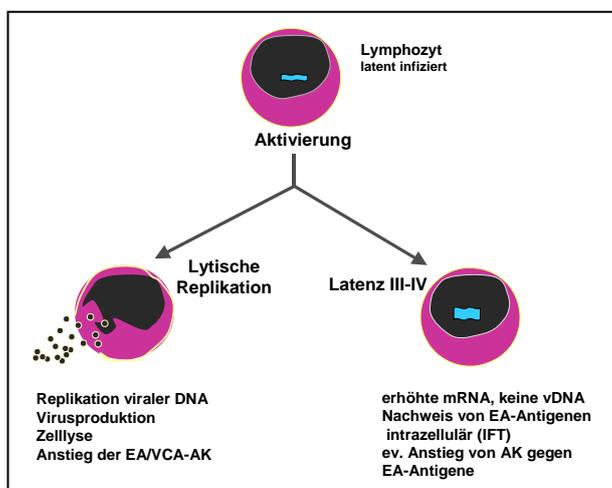
Die Suche nach einer primär infektiösen Ursache des CFS hat jedoch bisher zu keiner allseits überzeugenden Antwort geführt. Es gibt nach wie vor keine Belege, dass die Erkrankung auf andere Personen übertragbar ist. Die wiederholt beobachtete familiäre Häufung wird eher mit genetischer Disposition in Zusammenhang gebracht.

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, Mykoplasmen, gefunden.

Andererseits ist unbestritten, dass **Zeichen viraler Aktivität bei CFS häufig** sind. Dabei ist nicht leicht zu klären, ob es sich um die Reaktivierung latenter Infektionen oder um Primärinfektionen mit protrahiertem Verlauf handelt. Am häufigsten finden sich Zeichen reaktivierter EBV-Infektionen, gefolgt von HHV6-Reaktivierungen, wobei die serologische Standarddiagnostik mit Nachweis virusspezifischer Antikörper meist nicht hilfreich ist und nur der immunochemische oder molekulargenetische Nachweis von Virusantigenen bzw. viraler mRNA oder DNA zum Ziel führt.

Die Symptomatik der akuten Verlaufsform des CFS weist viele Parallelen zur „postinfektiösen Fatigue“ nach EBV-Primärinfektion auf, die bei 10 – 12% der Fälle nach akuter Erstinfektion auftritt. Ein wesentlicher Unterschied liegt in der ungleich längeren Dauer der Fatigue und der Häufung gravierender Begleitbeschwerden, insbesondere auch psychischer Alterationen, beim CFS. Sichere Zeichen der EBV-Reaktivierung beim CFS sind vermehrt EBV-infizierte Lymphozyten (B-Zellen) im peripheren Blut, die in der Immunfluoreszenz virale Early-Antigene (EBV-EA) exprimieren bzw. entsprechende EA-mRNA in der RT-PCR aufweisen, was dem Latenzstadium III – IV der EBV-Infektion entspricht. In selteneren Fällen kann auch komplette virale DNA in Lymphozyten, Serum oder Speichel nachweisbar sein, was den Übergang in die lytische Form der Infektion anzeigt.

Abbildung 1: Modell der EBV-Reaktivierung bei CFS



Diagnostik

EBV-Antikörper: EA, VCA (Titeranstieg)
EBV-EA mRNA
EBV-DNA (Blut, Speichel)
HHV6-AK; HHV6-mRNA/DNA

IFN γ , IL-10, IL-6, TNF-alpha
(Serum oder in vitro Kultur/ITT[®])

NK-Zellzytotoxizität (NK-Check[®])
T-Zellaktivität (Flowzytometrie): CD4:CD8,
CD8/CD38, CD4/CD25, $\gamma\delta$ -T-Zellen

Charakteristisches Kriterium von CFS ist die Aktivierung des Enzyms RNase L, ein Teil des antiviralen Abwehrsystems menschlicher Zellen. Es wird durch inflammatorische Mediatoren wie vor allem Interferon-gamma aktiviert und dient der Degradation von viraler und zellulärer RNA.

Später wurden Hinweise vorgestellt, dass bei CFS gehäuft eine atypische, niedermolekulare Defektvariante der RNase L mit einem Molekulargewicht von 30 kDa vorkommt, 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 monozytäre Enzyme (Demette, 2002); sie stellt das aktive Zentrum des Enzymmoleküls dar.

Bei Patienten mit Defekt des antiviralen Abwehrsystems und niedermolekularer RNase L waren Behandlungsversuche mit polyU partiell erfolgreich, konnte jedoch bis heute nicht überzeugend umgesetzt werden.

Immunaktivierung

Das immunologische und virale Spektrum der infektiösen Mononukleose mit postinfektiöser Fatigue unterscheidet sich nicht signifikant von dem der komplikationslos abklingenden Form (Cameron, 2006). Herausragendes immunologisches Zeichen vor allem der akuten, virusassoziierten CFS-Formen ist **vermehrte Zytokinsekretion** (Patarca, 2000; Natelson, 2002). Überraschenderweise wird jedoch anstelle antiviraler TH1-Zytokine (Interferon-gamma) bzw. parallel dazu häufig **Interleukin-10 erhöht** gefunden, oft auch TNF-alpha und seltener IL-1, IL-6, oder IL-8.

Interleukin-10 ist ein effektiver Gegenspieler der zellulären Immunabwehr. Es blockiert die für die Virusabwehr zuständigen TH1-Immunzellen, hemmt die Bildung des antiviralen Effektorzytokins Interferon-gamma und die Proliferation der T-Lymphozyten.

Seit langem ist bekannt, dass einer der hauptsächlichen Escapemechanismen von EBV die Produktion eines viralen Proteins mit struktureller Analogie und den funktionellen Eigenschaften von humanem IL-10 (vIL-10) ist, das die zelluläre Immunantwort und insbesondere die Produktion von Interferon-gamma unterdrückt (Moore, 1993). Darüber hinaus wurde gezeigt, dass einige EBV-Early-Antigene wie die virale UTPase die Bildung von humanem IL-10 und anderen TH2-Zytokinen anstoßen können. Beide zusammen, vIL-10 und hIL-10, blockieren hocheffizient die

Aktivierung und Proliferation von T-Lymphozyten und die zytotoxische Aktivität von T- und NK-Zellen (Glaser, 2005).

Das **Spektrum immunologischer Funktionsanomalien bei CFS** umfasst weitere gehäuft vorkommende Besonderheiten. Mit dem Begriff des **CFIDS** wird ihnen allerdings eine zu zentrale Rolle zuerkannt, da sie keinesfalls durchgängig vorhanden sind und ihr Muster variabel ist. Zu den häufigsten Beobachtungen, vor allem bei der akuten Verlaufsform des CFS, zählen neben der vermehrten Zytokinproduktion die Zunahme EBV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen (CTL), die Zeichen chronischer T-Zellaktivierung mit gesteigerter Expression von Aktivierungsmarkern der CD8-Zellen (CD38), verminderte Proliferationsfähigkeit der T-Zellen und vor allem die Abnahme der zytotoxischen Aktivität der NK-Zellen (Landay, 1991).

Proinflammatorische Zytokine

Proentzündliche Zytokine wie TNF-alpha, IL-1, IL-6 oder IL-8, vor allem aber Interferon-gamma, haben erheblichen **Einfluss auf das Neuroendokrinium**. Sie können zentral über neuronale Zytokinrezeptoren die Ausschüttung von CRH und ACTH stimulieren und hormonelle Stressreaktionen über die Hypophyse (ACTH) und die Nebennierenrinde (Cortisol) anstoßen. IL-1 übertrifft in seiner stimulierenden Wirkung selbst CRH.

Zytokine wirken außerdem direkt zentral an der Entstehung des sog. „**Sickness Behaviors**“ (Dantzer, 2001; Anisman, 2003) mit, **das charakteristisch ist für CFS**: hierzu werden neben der Fatigue das Auftreten subfebriler Temperaturen, Inappetenz, physische Schwäche, Angstreaktionen und depressiven Verstimmungen als Reaktionen auf proentzündliche Zytokine gerechnet.

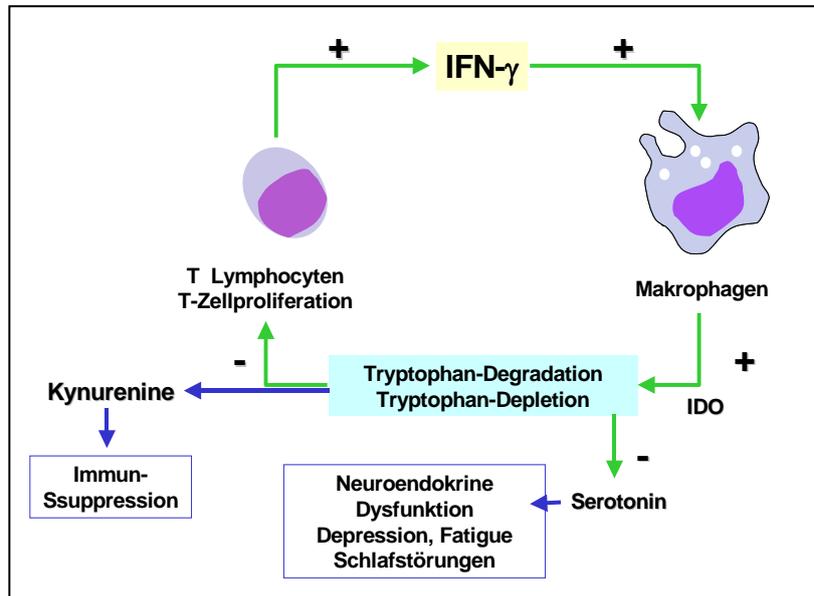


Abbildung 2

Tryptophanmetabolismus in Gegenwart von Interferon-gamma: das Makrophagen-Enzym IDO (Indolamin-Deoxygenase) wird aktiviert und erhöht die Kynureninbildung. Die Umwandlung in Serotonin wird gehemmt, es kommt zu neuroendokriner Dysfunktion.

Darüber hinaus provozieren **inflammatorische Zytokine** monoaminerge Dysfunktion, vor allem durch **Hemmung der Synthese von Serotonin aus der Aminosäure Tryptophan**. Besonders wirksam ist das virusinduzierte Interferon-gamma in der Aktivierung des Makrophagenenzym IDO (*Indolamin-2,3-Dioxygenase*), das den Tryptophanmetabolismus in Richtung der Synthese von Kynureninen lenkt und die Hydroxylierung zu Serotonin blockiert.

Die anderen proentzündlichen Zytokine sind erheblich schwächer wirksam als Interferon (Taylor, 1991; Grohmann, 2003). Die Kynurenine dienen im Sinne eines Feedback-Mechanismus der Herabregulation der zellulären Immunantwort nach entzündlicher oder viraler Aktivierung. Der durch die IDO-Aktivierung hervorgerufene Tryptophanentzug gilt heute als eine der Grundlagen der zytotoxischen Wirkung von Interferon-gamma gegenüber Targetzellen (z.B. Apoptose Virusinfizierter Zellen).

Bei normalem, zeitlich begrenztem Verlauf der Entzündungsreaktion ist der vorübergehende Tryptophanabfall unproblematisch. **Bei längerem Ausfall gewinnt allerdings der dem Tryptophanentzug folgende Serotoninmangel wachsende Bedeutung für das Neuroendokrinium.** Auch Melatonin kann durchIDO abgebaut 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 40% Interferon-behandelter Patienten** mit chronischer Hepatitis, MS oder Tumoren (Menkes, 2000).

Auch ein Teil der Symptomatik bei CFS, vor allem die Fatigue, die Depressionen, die Schlafprobleme dürften mit der **chronischen Aktivierung entzündlicher Zytokine** zusammenhängen. **Für die in diesem Fall kausale Behandlung wird 5-HTP empfohlen, dessen Wirksamkeit durch die Kombination mit Antidepressiva vom SSRI-Typ (Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor) noch gesteigert werden kann (Turner, 2005).**

Kann also die Summe dieser neuroendokrinen Effekte Virus-assoziiertes Immunreaktionen die klinische Symptomatik des CFS allein erklären? Offensichtlich nicht ausreichend: in vielen Fällen sind einschlägige Zeichen der Immunaktivierung nicht erkennbar; es ist nicht möglich gewesen, konsistent für alle CFS Fälle die Beteiligung von Viren nachzuweisen; die Vielfalt psychisch-mentaler Auffälligkeiten bei CFS geht über die Symptomatik der viral induzierten psychoneuroendokrinen Komplikationen hinaus; schließlich ist zu klären, warum es zur Reaktivierung latenter Herpesvirus-Infektionen kommen kann.

Stress

In den letzten Jahren hat das Wissen um die engen Wechselbeziehungen zwischen Nervensystem, Endokrinium, Psyche und Immunsystem stark zugenommen. Auch das Verständnis des CFS hat aus diesen Erkenntnissen entscheidende neue Impulse erfahren.

Nicht nur, dass immunologische Faktoren wie die proinflammatorischen Zytokine auf verschiedenen Wegen neuroendokrine und psychische Reaktionen induzieren. Anhaltender Stress kommt umgekehrt als Ursache für die Reaktivierung latenter

Virusinfektionen, die Aktivierung der Immunabwehr, die Bildung proentzündlicher Zytokine aber auch die Hemmung von Immunfunktionen (NK-Zell-Zytotoxizität) in Betracht. Für unterschiedliche psychische Stressoren wie Prüfungsstress, erhöhte Sympathikusaktivität, Extrembedingungen bei Raumflügen oder Repression wurde gezeigt, dass es zur Reaktivierung latenter EBV- oder CMV-Infektionen kommt, wobei sowohl die HPT-HVL-NNR-Stresshormonachse als auch zentrale monoaminerge Systeme involviert sein dürften (Prosch, 2000; Sarid, 2002; Glaser, 2005).

Akuter Stress und noch mehr chronischer Stress verändern 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 Dauer-Hypercortisolismus als auch zu zunehmender Desensibilisierung der HVL-NNR-Achse führen. Die Aktivität der Monoamine fällt unter Dauerstress immer mehr ab, zuerst Serotonin, gefolgt von Adrenalin, Noradrenalin und schließlich auch Dopamin.

Glukocorticoide hemmen die zelluläre Immunabwehr, die Proliferation der T-Zellen, die NK-Zellaktivität und sie lenken das Zytokinmuster der T-Zellen vom zellulären TH1-Typ (Interferon-gamma) hin zum TH2-Typ (IL-10, IL-6, etc.). Dadurch wird das labile Gleichgewicht der Virussuppression durch das zelluläre Immunsystem nachhaltig gestört.

Die Aktivierung latenter EBV-Infektionen wurde wiederholt bei Glukocorticoid-Pharmakotherapie oder endogenem Hypercortisolismus beschrieben (Glaser, 1995). Bemerkenswert ist, dass auch bei normalem Cortisol mit stärkeren Fluktuationen der Konzentration und Störung der Tagesrhythmik latente EBV-Infektionen aktiviert werden können (Cacioppo, 2002).

Akute Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems mit Noradrenalinanstieg stimuliert über den bekannten NF- κ B-Mechanismus (*Nukleärer Transferfaktor kappaB*) der Immunzellen die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine (McKay, 1999).

Das Ausmaß dieser akuten, durch psychische, mentale, physische oder toxische (Schadstoffe, oxidativer Stress) Stressoren auslösbaren Entzündungsreaktion weist auch bei Gesunden erhebliche Unterschiede auf. Während die Mehrheit einen kurzen, mäßig ausgeprägten Effekt zeigt, reagieren andere mit länger anhaltendem

und erheblich stärkerem, parallelem Anstieg von inflammatorischen Zytokinen wie Interferon-gamma, TNF-alpha oder IL-6 (Maes, 1998; Birnbaum, 2003). Dieser individuelle, durch unterschiedliche noradrenerge Signalstärke ausgelöste hyperinflammatorische Responsemodus wird durch das Vorhandensein genetischer Polymorphismen einzelner inflammatorischer Zytokine (I-1, IL-6, TNF-alpha), die das Entzündungspotential senken oder weiter erhöhen, modifiziert.

Im Unterschied zu Gesunden induziert akuter psychischer Stress bei CFS-Betroffenen keinen Anstieg sondern umgekehrt einen Abfall der Serumkonzentration von Entzündungszytokinen (IL-6, TNF-alpha). Der integrierte (basale + stressinduzierte) Zytokinscore ist bei CFS hoch mit dem Ausmaß der Fatigue korreliert (Gaab, 2005), jedoch nicht mit der Responserate der Stresshormone. Zahlreiche weitere Untersuchungen (Vgantzias, 2006) belegen, dass Cytokine unmittelbare Auslöser und möglicherweise Hauptdeterminanten der zentrale Fatigue-Reaktion sind.

Neuroendokrinium

Das Neuroendokrinium kommt nicht nur als Ursache der Reaktivierung latenter Viren, der Immundysfunktion und Zytokinaktivierung und damit indirekt auch der dadurch ausgelösten klinischen Symptomatik in Frage, sondern seinerseits als Auslöser der CFS-Symptomatik: anhaltende zentrale Fatigue, mangelnde Belastbarkeit, Depressionen, Schlafstörungen, kognitive Einbußen, etc.

Damit würde sich das pathophysiologische Konzept des CFS der bereits vor 100 Jahren formulierten Vorstellung der „Hypoadrenia“ (Tattersall, 1999) bzw. der Neurasthenie (Wessely, 1999) annähern.

Hypocortisolismus

Nach eigenen Erfahrungen sind nicht die immunologischen Veränderungen oder die Virusreaktivierungen, auch nicht ein Stress-bedingter *Hyper*cortisolismus **sondern vielmehr Aktivitätsabfall der HVL-NNR-Achse der eigentliche, bei der großen Mehrheit der CFS-Betroffenen vorherrschende Befund.**

In der wissenschaftlichen Literatur ist die Bedeutung der Stresshormonachse und des monoaminergen Systems für CFS zunehmend in den Vordergrund gerückt, auch

weil die These der viralen Entstehung und der primär immunologischen Dysfunktion im Lauf der Jahre nicht weiter erhärtet werden konnten.

Zahlreiche Studien haben den *Hypocortisolismus* beim CFS beschrieben (Cleare, 2003), die erste bereits 1981 (Poteliakhoff). Allerdings konnte dies zunächst bei weitem nicht in allen Fällen bestätigt werden, wobei wahrscheinlich methodische Einflüsse maßgeblich waren.

Während die Cortisolmessungen im Serum nicht selten Teil kontroverse Resultate zeigten (erniedrigte, normale oder auch erhöhte Werte), sind neuere Untersuchungen mit Messung des Gesamtcortisols im 24h Urin oder des freien Cortisols im Blut erfolgreicher und bestätigen in der Regel die Aktivitätsminderung der HVL-NNR-Achse (Cleare, 2001; Gaab, 2005).

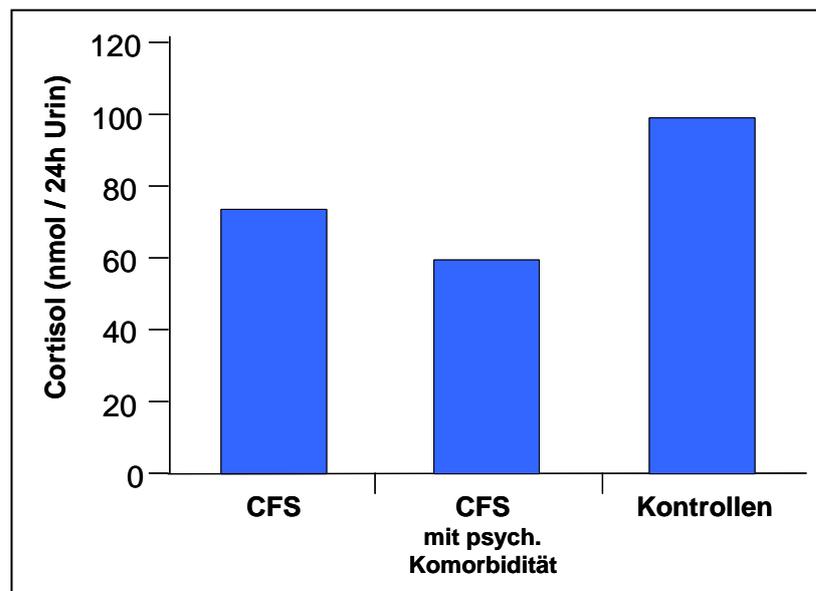


Abbildung 3

Cortisolausscheidung im 24h Urin bei CFS Patienten mit/ohne psychische Alterationen (Depressionen, Ängste) im Vergleich zu gesunden Kontrollen (nach Cleare, 2001)

Inzwischen ist die Bestimmung des freien (nicht eiweißgebundenen) Cortisols im Speichel als Methode der Wahl einzustufen, da die Dynamik der 24h-Sekretionskurve und das morgendliche Defizit des funktionellen Hypocortisolismus erheblich empfindlicher wiedergegeben werden.

Der *Hypocortisolismus* bei CFS ist nicht Ausdruck einer primären Nebennierenrindenzstörung sondern **Folge verminderter hypophysärer ACTH-Produktion**. Insofern trifft der Begriff der „*Hypoadrenia*“ oder die häufig strapazierte Feststellung einer „*adrenalen Unterfunktion; adrenal insufficiency*“ für CFS **nicht** zu, was in der Praxis meist sehr einfach durch Bestimmung von ACTH zu klären ist.

Bei CFS ist nicht Cortisol allein sondern auch ACTH erniedrigt, während ACTH bei adrenaler Insuffizienz im Feedback erhöht wäre. Nicht nur der Ruhewert, auch der stressabhängige Anstieg von ACTH und Cortisol sind geringer als bei Gesunden (Gaab, 2005), die Glukocorticoidsensitivität auf Rezeptorebene ist allerdings erhöht. Im CRH-Test zeigt sich bei CFS eine normale bis gesteigerte Reaktion der Hypophyse mit hoher ACTH- und normaler bis gesteigerter Cortisolreaktion (Scott, 1998; Cleare, 2003) – ein weiterer Beleg dafür, dass die Nebennierenrinde intakt ist.

Die Ursache für den *Hypocortisolismus* ist also oberhalb der Hypophyse, in der Interaktion zwischen Hypothalamus und Hypophyse, zu finden. **In dieser Hinsicht entspricht CFS dem Burn-out Syndrom, bei dem chronischer Stress und die dadurch etablierte andauernde CRH-Hypersekretion bei entsprechend disponierten Personen die HVL-NNR-Achse schließlich soweit desensibilisiert, dass ein massiver ACTH-Mangel und ein ausgeprägter Hypocortisolismus entstehen, die Hemmung der ACTH- und Cortisol-Sekretion ist bei CFS allerdings weit geringer.**

Zentrale Fatigue zählt zu den Hauptsymptomen des *Hypocortisolismus* (Vgontzas, 2006), daneben werden auch Arthralgien, Myalgien, Schlafstörungen und depressive Verstimmungen hinzugerechnet. **Jedenfalls sensibilisiert der Hypocortisolismus die HPT-HVL-NNR-Achse für die Auswirkungen von Stress** (Chaudhuri, 2004). Auch beim Burn-out kommt es zu Fatigue, Motivationsverlust, Schlafproblemen, Stimmungsschwankungen bis zu Depressionen und Angstreaktionen, jedoch nicht vergleichbar mit dem Schweregrad der Störungen beim CFS.

Die **Behandlung von CFS mit Hydrocortison** hat trotz messbarer Cortisoldefizite und des Ausmaßes Cortisol-assoziiertes klinischer Symptomatik in mehreren klinischen Studien **keinen oder nur mäßigen Erfolg** gehabt.

In der ersten Therapiestudie von McKenzie (1998) über 3 Monate wurde Hydrocortison möglicherweise zu hoch dosiert (30 + 5 mg/die) eingesetzt und die Nebennierenaktivität bei den Patienten supprimiert. Später konnte der Fatiguescore mit niedrigerer Dosierung (5 – 10 mg Hydrocortison) zumindest bei einem Teil der

Patienten um maximal 1/3 gesenkt werden (Cleare, 2001). Der Behandlungserfolg korrespondierte nicht mit dem Ausmaß des Cortisoldefizits. **Der geringe Erfolg dieser Behandlungsversuche macht letztlich deutlich, dass nicht der Hypocortisolismus das zentrale Problem bei CFS sein kann.**

Allerdings ist unter der Annahme einer Stress-bedingten CRH-Dauersekretion mit Downregulation des ACTH- und Cortisolresponse nicht von der Hand zu weisen, dass CRH aus extrahypothalamischen Neuronen, das nicht dem Cortisol-Feedback unterliegt, die vegetative Symptomatik des CFS auf direktem Wege mitverantwortet (Gold, 2002).

DHEA/S

DHEA (Dehydroepiandrosteron) bzw. sein Sulfat DHEAS wird wie Cortisol in der Nebennierenrinde gebildet, jedoch nicht in der Zona fasciculata sondern in der Zona reticularis.

Die Bedeutung von DHEA ist bis heute nicht ganz klar. Einerseits ist es ein Prohormon als Vorstufe der Sexualhormone, andererseits hat es mit hoher Wahrscheinlichkeit auch eigenständige Wirkungen. Es gilt bzgl. seiner Wirkungen auf das Immunsystem, den Stoffwechsel und die Psyche als Antagonist von Cortisol. Es hat geringe metabolische Effekte, verbessert Motivation, Leistungsfähigkeit, Vitalität und Stimmungslage, es wirkt leicht antidepressiv.

In der Mehrzahl der Untersuchungen bei CFS Patienten war DHEAS mäßiggradig erniedrigt oder altersentsprechend normal (Cleare, 2003). Die DHEA-Reaktion auf ACTH war, wie bereits bei Cortisol beobachtet, gesteigert (De Becker, 1999, Cleare, 2004). Wegen seiner in Einzelfällen positiven Effekte auf Vitalität und Psyche und wegen anscheinend fehlender Nebenwirkungen wurde DHEA wiederholt auch therapeutisch bei CFS eingesetzt, wobei die Verbesserung der Fatigue und anderer Symptome in Einzelfällen bemerkenswert war.

Fibromyalgie: Fatigue ist auch bei der Fibromyalgie (FM) ein vorherrschendes Symptom, nach den muskulären Schmerzen definierter Triggerpunkte die zweithäufigste Komplikation. Auch Schlaf ohne Erholung, gastrointestinale Beschwerden und Angsreaktionen sind bei FM häufig (Sarzi-Puttini, 2006). Die Depression kommt ebenfalls gehäuft bei beiden Syndromen vor. Die neuroendokrinen Besonderheiten beider Erkrankungen zeigen ein erhebliches Maß an Übereinstimmung.

Bei der Fibromyalgie wurde wiederholt über Unterfunktion der HVL-NNR-Achse mit Hypocortisolismus und niedrigem ACTH berichtet, allerdings weniger deutlich als bei CFS, meist nicht manifest sondern latent und nur unter Belastung erkennbar (Lentjes, 1997; Maes, 1998).

Serotonin ist bei über 40% der FM-Fälle erniedrigt, bei CFS fast durchgehend niedrig. Außerdem ist Noradrenalin niedrig, Dopamin häufig auffällig und Substanz P erhöht. **Bei der Fibromyalgie kommen demnach zusätzlich zu den beim CFS vorherrschenden Störungen der Stresshormonachse und des autonomen Nervensystems die Veränderungen der Schmerzperzeption und die Aktivierung neuroinflammatorischer Stimuli wie Substanz P vor.** Gemeinsames Vorkommen von CFS und FM wurde bei 37% der CFS Fälle, in anderen Studien in bis zu 70% beschrieben. Depressionen bei CFS allein in 27,4 %, bei gemeinsamem Auftreten von CFS und FM in über 50% (Jason, 2000; Ciccione, 2003).

	CFS	ICF	CF _{explained}	no Fatigue
MCS	40,6 %	46,7 %	43,8	17 %
FM	15,6 % (20 – 70%)	4,4 %	6,7 %	0 %
MCS + FM	3,1 %	6,7 %	5,6 %	0 %

Tabelle 1
 Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Fatiguesyndromen in % (nach Jason et al, 2000).

CFS Chronic Fatigue Syndrom,
FM Fibromyalgie
MCS Multiple chemische Sensitivität
ICF idiopathische, chronische Fatigue
CF chronische Fatigue (erklärt)

MCS: Häufiger als die Kombination CFS + FM wird die Kombination von CFS mit MCS (*multiple Chemikalienüberempfindlichkeit; Multiple Chemical Sensitivity*) beschrieben, die bei über 40% liegt (35 – 75%; Buchwald, 994; Jason, 2000). Nicht selten treten alle drei Syndrome, CFS, FM und MCS, gleichzeitig auf.

Bei MCS besteht wie bei FM ein latenter, unter Belastung deutlicher Hypocortisolismus mit Unterfunktion der HVL-NNR-Achse. Belastung führt bei MCS sogar zu einem kurzfristigen Abfall von Cortisol und ACTH (Knabenschuh, 2003). Wie bei der Fibromyalgie sind beim MCS auch andere neuroendokrine Faktoren wie die neuroinflammatorische Substanz P involviert. Sie dürften am Vorkommen immunologischer Auffälligkeiten beteiligt sein. Auch das inflammatorische Potential ist bei MCS erheblich gesteigert. Meist ist die Grundaktivität des intrazellulären Transferproteins und Entzündungs-Induktors NF-kB massiv erhöht, ist jedoch interessanterweise nicht vom Anstieg der klassischen Entzündungsmediatoren wie

IL-1 β oder TNF-alpha begleitet, sondern von isolierter Aktivitätszunahme von Interferon-gamma (Prang, 2003).

Depressionen: Sowohl bei Hyper- als auch bei Hypocortisolismus zählen Depressionen zu den vorherrschenden Komplikationen. Das biochemische Leitkriterium der schweren Depression ist der Hypercortisolismus infolge chronisch gesteigerter Aktivität der HPT-HVL-NNR-Achse. Außerdem gesteigerte Aktivität des katecholaminergen Nervensystems mit deutlich erhöht messbarem Noradrenalin, während Serotonin nicht zuletzt infolge Hemmung der Tryptophanhydroxylase-Aktivität durch Cortisol erniedrigt ist. Leichtere, reaktive Depressionen gehören zu den besonders häufigen Begleitsymptomen. Zu den vier Hauptkriterien der leichteren oder atypischen, melancholischen, reaktiven Depression gehören Fatigue und Hypersomnie, beides auch Hauptkriterien des CFS. Das biochemische Leitkriterium der atypischen Depression ist der Hypocortisolismus (Geraciotti, 1992; Posternak, 2002).

	CFS	Depression
CFS		27,4 %
CFS+FMS	37 %	52,3 %
CFS+MCS	33 %	45,2 %
CFS+FMS+MCS		69,2 %

Tabelle 2
Häufigkeit von Depressionen (%) bei CFS allein oder Kombinationen von CFS mit FM und MCS (nach Ciccione, 2003)

Hypotonie

Neurogene Hypotonie ist ein im Zusammenhang mit CFS kaum untersuchtes Phänomen, obwohl Herzkreislaufsymptome sehr häufig sind: niedriger Blutdruck, Blutdruckschwankungen, Schwindel, Sehstörungen, Übelkeit, Synkopen oder zumindest Präsynkopen nach dem Aufstehen, Tachykardien und ausgeprägte Herzfrequenzvarianz gehören zu den häufigeren Begleitsymptomen bei CFS, die eher weniger beachtet werden (Bou-Holaigah, 1995). Sie korrespondieren mit Störungen des autonomen Nervensystems, Katecholamindefiziten oder auch Serotoninmangel.

Serotonin

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

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

Vieles spricht dafür, dass Serotonin besondere Bedeutung für die Entstehung der zentralen Fatigue zukommt, da es an zahlreichen vitalen Funktionen wie Schlafregulation, Depressionen, Appetitregulation, kognitiver Performance, Suchtverhalten, Temperaturregulation und Schmerzperzeption maßgeblich beteiligt ist (Davis, 2000; Chaudhuri, 2004; Prins, 2006).

Serotonin wird aus der Aminosäure Tryptophan (Trp) mehrheitlich peripher im Magen-Darmtrakt und in den Thrombozyten sowie in geringerem Umfang zentral in serotoninergeren Neuronen gebildet. Der kritische Enzymschritt der Serotoninsynthese ist die Hydroxylierung von Trp zu 5-HTP (5-Hydroxytryptophan) durch das Enzym Tph (Tryptophanhydroxylase), das in zwei unterschiedlichen Molekülformen vorkommt.

Die Tph I katalysiert die periphere, die Tph II die zentrale Serotoninsynthese. Von beiden Formen sind genetische Varianten bekannt, die unabhängig voneinander vorkommen können und die die Serotonin-Syntheserate bis zu 80% absenken können. Daher bedeutet z.B. zentraler Serotoninmangel infolge Tph II-Polymorphismus nicht automatisch auch peripheren Mangel und umgekehrt. Die Tatsache, dass Serotonin sowohl peripher als auch zentral vorkommt, erklärt sein breites Wirkungsspektrum.

Tabelle 3: Zentrale und periphere Serotoninwirkungen

ZENTRAL <i>Tph</i>	PERIPHER <i>Tph I</i>
Appetitkontrolle	Schmerzempfindung
Schlafregulation	Nociception Motivation/Antrieb
Muskeltonus	Affektives Verhalten Gefäßtonus
Depressionen	Gastrointestinale Motilität
Suchtverhalten	Herzfrequenz
Libido	Zelluläre Immunantwort
Temperaturregulation	Thrombozytenfunktion

Die Gründe eines anhaltenden Serotonindefizits können vielfältig sein. Häufig ist die Ernährung mitbeteiligt, die zu wenig Tryptophan-reiches Eiweiß enthält, zu dessen Hauptquellen Milch gehört (Markus et al. 2005). Wie oben beschrieben ist außerdem eine der Hauptursachen die Hemmung der Synthese durch Stresshormone, ebenso die Hemmung durch proentzündliche Zytokine. Weitere Ursachen sind toxische Effekte durch Schadstoffe, durch erhöhten oxidativen Stress und durch nitrosativen Stress (Peroxynitrit), die zur teilweise irreversiblen Hemmung der Trp II führen können (Kuhn und Geddes, 1999).

Genetik des Chronic Fatigue Syndroms

CFS-Modell

Die Pathogenese des CFS ist nach aktuellem Wissensstand am ehesten im folgenden Modell zusammenzufassen, das von einer **primär neuroendokrinen Störung beim CFS** ausgeht.

Bei Personen mit genetischer Disposition, wobei die relevanten genetischen Variablen ausschließlich Mechanismen der Neuroregulation, des Stresshormon-systems und der Zytokinregulation betreffen, kommt es unter Einwirkung von Stressoren zu persistierenden Veränderungen der Befindlichkeit, bei denen die zentrale Fatigue an erster Stelle steht. Zu den Stressoren gehören mit hoher Wahrscheinlichkeit vor allem latente Viren, möglicherweise auch Umweltfaktoren und vor allem anhaltender physischer oder psychischer Stress.

Schätzungsweise 3/4 der CFS Fälle gehen auf eine akute Erkrankung im Sinne eines „grippalen Infektes“ zurück und beginnen mit akuter Krankheitssymptomatik, die anschließend in eine schwere Fatigue übergeht. Neben dieser „viralen“ Form kommt die schleichend beginnende Form ohne Zeichen akuter Erkrankung vor, die sich über Wochen bis Monate entwickelt und in schwerer Fatigue endet.

Therapie: Reuptake-Hemmung vs. Aminosäure-Ergänzung

Antidepressiva

Neurotransmitter (NT's) werden neuronal synthetisiert und präsynaptisch gespeichert. Nervenimpulse führen zur NT-Abgabe in den synaptischen Spalt und Signalübertragung durch Bindung an postsynaptische Rezeptoren. Das Signal wird terminiert durch NT-Bindung an inhibitorische, präsynaptische Rezeptoren, durch aktiven Rücktransport des NT in das terminale Neuron, wo sie metabolisiert oder gespeichert werden, zum Teil auch durch Diffusion in die Blutbahn.

Antidepressiva (AD) vom Reuptake-Inhibitortyp (RI) (= „RI-AD“) blockieren spezifisch den Wiederaufnahmemechanismus und erhöhen auf diesem Wege die Neurotransmitterkonzentration an der Synapse. Durch die Hemmung des Reuptake-Spar-Effektes wird allerdings der NT-Verbrauch erhöht und ein bereits vorhandener Mangel tendenziell verstärkt. Tatsächlich ist unter RI-Therapie eine erhöhte NT-Ausscheidung im Urin messbar, die dann bei längerer Therapiedauer und fortgesetztem NT-Verbrauch immer mehr abfällt.

Die meisten AD sind sog. *Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren* (SSRI), deren Wirkung auf der Annahme basiert, dass Serotonin bei Depressionen eine Schlüsselrolle zukommt. Die Praxis zeigt allerdings, dass SSRI in vielen Fällen (30%) überhaupt nicht und in mehr als der Hälfte der Fälle nur begrenzt wirksam sind. Neuere RI-Typen wie NRI (Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) oder SNRI (Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren) haben die Situation nur graduell verbessert.

RI-AD haben außerdem ein unerfreulich hohes Nebenwirkungs-Potential. Sie steigern das Selbstmordrisiko bei Jüngeren im Mittel auf das 2,5fache, erhöhen das Risiko von Herz-Kreislauf-Komplikationen um bis zu 50%, können zu massiver Gewichtszunahme führen und können Mundtrockenheit, gelegentlich sogar Ängste, Übelkeit, Nervosität, Tremor, Verwirrtheit, Kopfschmerzen hervorrufen.

Eine seltenere Komplikation der SSRI-Behandlung ist das „Serotonin-Syndrom“, das vor allem bei Mehrfachtherapie mit SSRI und AD eines anderen Wirkstofftyps (MAO-Inhibitoren) vorkommt und schwerwiegende gesundheitliche Konsequenzen haben kann.

Behandlung mit Aminosäure-Vorstufen

Während die Antidepressiva vom Reuptaketyt das Problem des Neurotransmittermangels nicht beheben sondern eher verstärken, **bietet sich eine natürliche Alternative in der Restitution des Neurotransmitter-(NT)-Pools durch höher dosierte Zufuhr der jeweiligen NT-Aminosäurevorstufen an.** Dieser direkte, eher physiologische Behandlungsansatz wurde schon früher mit gutem Erfolg angewendet, bis die neuen Antidepressiva vom RI-Typ sich vorübergehend durchsetzten. Die hohe Fehlquote, das zum Teil erhebliche Nebenwirkungsspektrum der modernen Antidepressiva und wachsende Kenntnis der genetischen und neurochemischen Grundlagen der Depression haben in den letzten Jahren jedoch die **Aminosäuren als NT-Vorstufen („ASNT“)** wieder in die Diskussion gebracht.

Aminosäuren wie Tryptophan bzw. 5HTP (5-Hydroxytryptophan) als Serotoninpräkursor, Glutamin als GABA/Glutamatvorstufe oder Tyrosin bzw. Phenylalanin als Katecholaminvorstufen stellen den naheliegenden, natürlichen Weg der NT-Restitution dar. Ihr Nebenwirkungspotential ist nach allen vorliegenden klinischen Studien und langjähriger Praxiserfahrung sehr gering. Sie kommen als schonend wirksame Variante bei leichteren Depressionsformen oder insbesondere als Alternative bzw. Ergänzung bei partiellem oder totalem Versagen oder starken Nebenwirkungen unter Antidepressiva-behandlung in Betracht. Sei es Substratmangel, Synthesehemmung oder Wirkungshemmung, erhöhte Zufuhr von Aminosäurevorstufen kann dies ausgleichen. Ziel der Aminosäurebehandlung ist die Normalisierung der zentralen Neurotransmitterkonzentrationen, wobei Serotonin am wichtigsten ist. An zweiter Stelle die Wiederherstellung der Balance aller zentralen Neurotransmitter: Serotonin, Noradrenalin, Dopamin sowie GABA/Glutamat.

Auch die Wiederherstellung physiologischer Stresshormon-Rhythmen durch Dämpfung übermäßiger Sekretion (endogene Depression) bzw. Überwindung der sekretorischen Blockade bei Burn-Out, reaktiver Depression bzw. Stress-Depression kann über die Regulierung des zentralen Neurotransmitter-Netzwerks angestoßen werden.

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

Das Ergebnis der Substitutionsbehandlung kann durch individuelle Justierung der ASNT-Kombinationen, Zusatz von Modulatoren und Enzymkofaktoren verbessert werden. Wertvolle Modulatoren sind Taurin, Theanin, Epigallocatechin, Rhodiola, um nur einige zu nennen. Ein essentieller Kofaktor ist Vitamin B6, das an fast allen zentralen Enzymaktivitäten beteiligt ist, außerdem Folat und Vitamin C. Manchmal kann allein die Gabe von Vitamin B6 und/oder Folat bereits große Wirkung erzielen. Auch die Kenntnis genetischer Besonderheiten kann in Einzelfällen sehr wertvoll sein, um die individuell effektive Dosis bzw. Wirkstoffkombination auszuwählen.

Insgesamt ergeben sich damit wertvolle neue Optionen der Behandlung depressiver Störungen, die die Pharmakotherapie wirksam ergänzen und sowohl das Wirksamkeits- als auch das Nebenwirkungsproblem der etablierten Therapeutika verbessern können.

Labordiagnostik

Die **Labordiagnostik von Stresserkrankungen** hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Heute ist es möglich, reproduzierbar den **Funktionszustand sowohl der Stresshormon– als auch der zentralen Neurotransmitterachsen zu messen** und das Ausmaß damit verbundener gesundheitlicher Störungen zu ermitteln. Dies ermöglicht die neurochemische Klassifizierung von Depressionen und eine gezieltere, individuell optimierte Behandlung.

Stresshormone im Speichel: Cortisol und DHEA lassen sich optimal in Speichel messen. Die Tagesrhythmik der Sekretion kann im normalen Tagesablauf des Patienten kontrolliert werden. **Speichel hat gegenüber Serum den weiteren Vorteil, dass kurzfristige Veränderungen der freien, biologisch relevanten Hormonmenge wesentlich besser erfasst werden können**, da hier ausschließlich freies, biologisch aktives Hormon vorhanden ist. Die DHEA Bestimmung liefert zusätzliche Informationen zum Funktionszustand der Nebenniere und das Ausmaß der Dysregulation.

Auch die Sexualhormone, die im Einzelfall erheblichen Einfluss auf die psychosomatische Verfassung von Patienten besitzen, können im Speichel zuverlässig gemessen werden und im Einzelfall, vor allem bei Älteren, zur Diagnosestellung und Therapieentscheidung beitragen.

Neurotransmitter im Urin: Für die Bestimmung der Neurotransmitter scheint der **zweite Morgenurin** besonders geeignet. Während die Neurosteroide zyklisch mit nächtlichem Peak synthetisiert werden, fällt die Neurotransmitterbildung nachts ab und ist im ersten Morgenurin auf Minimalniveau. Der 2. Morgenurin spiegelt dagegen die Anpassung des Nervensystems an aktuelle Belastungen wieder.

Genetische Polymorphismen: Untersuchungen zur Genetik der Depressionen haben in erster Linie Auffälligkeiten des Serotoninsystems gezeigt. Die höchste Assoziation mit Depressionen wurde kürzlich für den Serotoninrezeptor Typ 2A festgestellt, gefolgt von Genvarianten des 5HT-Transporters, der Tph und der MAO. Dies kann im Einzelfall dazu führen, dass die Serotoninsynthese bis zu 80% vermindert ist oder die 5HT-Signalübertragung und -Wirkung so stark gehemmt sind, dass SSRI keine Wirkung erzielen. Die Analyse dieser genetischen Polymorphismen ist daher heute in der Praxis etabliert.

Literatur

Anisman H, Merali Z: Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med* 35: 2-11, 2003

Bierhaus A, et al: A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 1920-25, 2003

Bou-Halaimah I, et al: The relationship between neurally mediated hypotension and the chronic fatigue syndrome. *JAMA* 274: 961-67, 1995

Buchwald D, Garrity D: Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154: 2049-53, 1994

Cacioppo JT, et al. Autonomic and glucocorticoid associations with the steady-state expression of latent Epstein-Barr virus. *Horm Behav* 42: 32-41, 2002

Cameron B, 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

Chaudhuri A, O'Behan P: Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 363: 978-88, 2004

Ciccione DS, Natelson BH: Comorbid illness in women with chronic fatigue syndrome: a test of the single syndrome hypothesis. *Psychosom Med* 65: 268-75, 2003

Cleare AJ, et al.: Urinary free cortisol in chronic fatigue syndrome. *Am J Psychiatry* 158: 641-43, 2001

Cleare AJ, 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

Celare AJ, et al: Levels of DHEA and DHEAS and responses to CRH stimulation and hydrocortisone treatment in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroimmunology* 29: 724-32, 2004

Dantzer R: Cytokine-induced sickness behavior: mechanisms and implications. *Ann NY Acad Sci* 933: 222-34, 2001

Davis JM, et al: Serotonin and central nervous fatigue: nutritional considerations. *Am J Clin Nutr* 72: 573S-578S, 2000

De Becker P, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) response to i.v. ACTH in patients with chronic fatigue syndrome. *Horm Metab Res* 31: 18-21, 1999

Demetree E, et al. Ribonuclease L proteolysis in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients. *J Biol Chem* 277: 35746-51, 2002

Gaab J, et al. Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 30: 188-98, 2005

Geraciotti TDJ, et al: Cortisol, thyroid hormone, and mood in atypical depression: a longitudinal case study. *Biol Psychiatry* 4: 182-88, 1992

Glaser R, et al: Hormonal modulation of Epstein-Barr virus replication. *Neuroendocrinol* 52: 356-61, 1995

Glaser R, 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

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, et al: Tolerance, DCs and tryptophan: much ado about IDO. *Trends Immunol* 24: 242-49, 2003

Jason LA, et al: Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. *Psychosom Med* 62: 655-63, 2000

Jones JF, 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

Knabenschuh B, et al: Einfluss neuroendokriner und neuroinflammatorischer Mechanismen bei MCS. *Z Umweltmedizin* 11: 30-35, 2003

Krüger GR, et al. Clinical correlates of infection with human herpesvirus 6. *In Vivo* 8: 457-85, 1994

Kuhn DM und Geddes TJ: Peroxynitrite inactivates tryptophane hydroxylase via sulfhydryl oxidation. Coincident nitration of of enzyme tyrosyl residues has minimal impact on catalytic activity. *J Biol Chem* 274: 29726-29732, 1999

Landay AL, et al: Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 33:707-12, 1991

Lentjes EG, et al. Glucocorticoid receptors, fibromyalgia, and low back pain. *Psychoneuro-endocrinology* 22: 603-14, 1997

Maes M, et al: The effect of psychosocial stress in humans: increased production of proinflammatory cytokines and a TH1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 10: 313-18, 1998

Markus CR et al.: Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophane availability and improves morning alertness and brain measures of attention. *Am j Cli Nutr*, 81: 1026-33, 2005

Marmion BP et al: Q fever: persistence of antigenic non-viable cells residues of *Coxiella burnetii* in the host – implications for post Q fever infection fatigue syndrome and other chronic sequelae QJM, June 2009

Mawle AC, 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, 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

Moore KW, et al: Interleukin-10. *Annu Rev Immunol* 11: 165-90, 1993

Nasralla M, et al: Multiple mycoplasmal infections detected in blood of patients with chronic fatigue syndrome. *Eur J Microbiol Infect Dis* 18: 859-65, 1999

Natelson BH, Gudrun L: A status report on chronic fatigue syndrome. *Environ Health Perspect* 110 (4): 673-77, 2002

Patarca R, et al: Review: immunology of chronic fatigue syndrome. *J Chron Fatigue Syndrome* 6: 69-107, 2000

Posternak MA, Zimmerman M: Partial validation of the atypical features subtype of major depression. *Arch Gen Psych* 59: 70-76, 2002

Prang N, et al: MCS ein NF-kB getriggertter Entzündungsprozess. *Z Umweltmedizin* 11: 80-86, 2003

Prosch S, et al: A novel link between stress and human cytomegalovirus (HCMV) infection: sympathetic hyperactivity stimulates HCMV activation. *Virology* 272: 357-65, 2000

Poteliakhoff A: Adrenocortical activity and some clinical findings in chronic fatigue. *J Psychosom Res* 25: 91-95, 1981

Prins JB, et al : Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 367: 346-55, 2006

Reeves WC, 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

Sarid O, et al: Epstein-Barr virus specific salivary antibodies are related to stress caused by examinations. *J Med Virol* 64: 149-56, 2002

Sarzi-Puttini P, et al: Increased neural sympathetic activation in fibromyalgia syndrome. *ANN NY Acad Sci* 1069: 109-17, 2006

Scott LV, et al: Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 97: 450-57, 1998

Suhadolnik RJ, 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

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

Suhadolnik RJ, 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

Tattersall R: Hypoadrenia, or “a bit of Addison’s disease. Med Hist 43: 450-57, 1999

Taylor MW, Feng G: Relationship between interferon-gamma, indoleamine 2,3-dioxygenase, and tryptophan catabolism. FASEB J 5: 2516-22, 1991

Turner EH, Blackwell AD: 5-Hydroxytryptophan plus SSRIs for interferon-induced depression: synergistic mechanisms for normalizing synaptic serotonin. Med Hypotheses 65: 138-44, 2005

Vgantzias AN, et al: Obesity-related sleepiness and fatigue. The role of the stress system and cytokines. Ann NY Acad Sci 1083: 329-44, 2006

Wessely S, et al: Functional somatic syndromes: one or many? Lancet 354: 936-39, 1999