

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

Manifestation einer chronischen Multisystemerkrankung

Dr. med. Anton Waldherr, Berlin

Roland Graf Basselet de la Rosée M.A., Wuppertal, München

Bei der Myalgischen Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS), in Deutschland „Chronisches Erschöpfungssyndrom“ genannt, handelt es sich um eine komplexe und schwere Multisystemerkrankung auf neurologischer, endokriner und immunologischer Ebene mit zusätzlichen Auswirkungen auf den Bewegungsapparat. Die Erkrankung ist durch eine extreme Symptomvielfalt in unterschiedlicher Ausprägung und Schweregrad gekennzeichnet, die höchste Anforderungen an Anamnese, Diagnostik und therapeutische Bemühungen stellt. Das klinische Bild reicht von leichteren Fällen, in denen zumindest der Alltag in Teilen allein bewältigt werden kann, bis hin zu schweren Verlaufsformen, die schubartig oder durchgehend Bettlägerigkeit zur Folge haben. Einige Patienten müssen beatmet werden oder sind in ihrer Mobilität so eingeschränkt, dass sie auf einen Rollstuhl angewiesen sind. Genese und Schwierigkeiten bei der Eingrenzung und klaren Definition der Erkrankung sind nur aus der epidemiologischen Historie und Terminologie eines Phänomens heraus zu verstehen, das in Deutschland und weltweit immer wieder zu Verwirrung und Verwässerungen in der Bezeichnung führt, insbesondere in der Abgrenzung zu vermeintlich psychischen Erkrankungen. Eine eindeutige, kausale Zuordnung zu einer Ursache ist bis heute nicht möglich.

Historie, Definition, Terminologie und Epidemiologie

1984/1985 kam es in Incline Village am Lake Tahoe in Nevada (USA) und Nachbarorten zu einer signifikanten Häufung von nicht erklärbaren Krankheitsfällen mit grippeähnlichen Symptomen ⁽¹⁾, die in einer Chronifizierung bei den betroffenen Patienten über Monate und Jahre mündeten. Die Bemühungen der in Incline Village damals niedergelassenen Ärzte Dan Peterson und Paul Cheney, die heute zu den führenden Medizinern auf diesem Gebiet gehören, eine Klärung dieses Epidemie-Clusters herbeizuführen, wurden von herbeigerufenen Seuchen-Experten der CDC konterkariert ⁽²⁾. Eine zunächst vermutete Ausbreitung einer Mutante des Epstein Barr Virus (Mononucleose) ⁽³⁾ ließ sich nicht verifizieren. Auswertungen verwiesen immer wieder auf einen ungewöhnlich hohen Anteil reaktiverter, chronisch persistierender HHV6-Fälle, da jedoch auch durchgehend Titererhöhungen ohne Hinweise auf echte Reaktivierungen von anderen Vertretern der bekannten 8 Humanen Herpesviren im Rahmen des Erkrankungsbildes bekannt sind, ist die

Aussagefähigkeit begrenzt. Die Rolle von HHV6 und HHV7 im Krankheitsgeschehen ist bis heute nicht eindeutig geklärt ⁽⁴⁾.

Die Betroffenen litten u.a. unter außergewöhnlich starker Schwäche und Erschöpfung über einen Zeitraum von länger als 6 Monaten, weiterhin unter Schwindel, Verwirrungszuständen, Gedächtnisausfall, lymphatischen Problemen, Taubheitsgefühlen, Halsschmerzen, Muskelschmerzen und –schwäche, gastrointestinalen Störungen, epileptiformen Anfällen und multiplen Schmerzzuständen am gesamten Körper ⁽⁵⁾. In so gut wie allen Fällen führte das zur finalen Arbeitslosigkeit und Unfähigkeit, sozialen Kontakten nachzugehen. Bedingt durch die gleichzeitige frustrane Ursachensuche endeten und enden die Einzelschicksale der Cluster fast immer in einer sozialen Stigmatisierung der Patienten.

Nach weiteren Ausbrüchen in allen Teilen der USA benannte die CDC (Centers for Disease Control and Prevention) die Krankheit ungeachtet der Tatsache, dass diese bereits 1969 von der WHO im ICD10-Schlüssel als „Myalgische Enzephalomyelitis“ unter Punkt G.93.3 eindeutig als neurologische Erkrankung subsumiert wurde, in „Chronic Fatigue Syndrome“ („Chronisches Erschöpfungssyndrom“) um. Durch die unangemessene Gewichtung des unspezifischen Erschöpfungsaspektes traten somit einerseits die schwerwiegenden, vor allem kognitiven und neurologischen Symptome in den Hintergrund, andererseits wurde damit psychologisierenden Diagnosen und Begriffsverwässerungen wie „Chronische Müdigkeit“ oder „Burn-Out-Syndrom“, mit denen die Erkrankung nichts zu tun hat, die Tür geöffnet. Die faktisch im Mittelpunkt stehende, extreme Erschöpfungsproblematik ist subjektiv als massiv behindernd, aber unspezifisch zu werten und resultiert wesentlich aus Störungen der Mitochondrien, die begleitend oder zentral bei schwerwiegenden anderen Prozessen wie malignen Erkrankungen ebenfalls zu finden sind.

Schon im Jahr 1959 hat der Arzt E.D. Acheson das Syndrom der Myalgischen Enzephalomyelitis (ME) im American Journal of Medicine beschrieben ⁽⁶⁾.

Bereits in dieser frühen Schrift sind 14 historische Clusterausbrüche der Erkrankung dokumentiert, die weltweit zwischen Island und Südafrika aufgetreten waren. Sieben dieser Cluster betrafen vorwiegend das Personal von örtlichen Kliniken, ein anderes trat in einer Kaserne auf. Auch beobachtete man eine langsame geographische Ausbreitung in verschiedenen ländlichen Gegenden ⁽⁷⁾. Insgesamt sind über 60 „Outbreak“-Cluster relativ gut dokumentiert ⁽⁸⁾, darunter auch die bekannten im Londoner Free Hospital (1955) oder auf Island in den 40er Jahren. Hierbei standen jeweils Verdachtsdiagnosen im Vordergrund, die

in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts überwiegend atypische Verlaufsformen der damals nicht selten auftretenden Polio-Wellen als Fragestellung thematisierten ⁽⁹⁾. Da das Krankheitsbild in der Tat immer wieder im Nachgang und Kontext von viralen und bakteriellen Einflüssen auftreten kann, z.B. nach Infektionen mit Epstein-Barr-Viren, Parvoviren, Enteroviren, Ross-River-Viren ⁽¹⁰⁾ usw., ist im Falle verzögerter Rekonvaleszenz unter möglicherweise persistierender, subakuter Verlaufsform oder postviralen Autoimmunprozessen bei infektiöser Ursache häufig auch eine postinfektiöse Multisystemkomponente zu beobachten, die der Erkrankung diverse Bezeichnungen geschenkt hat, u.a. Abortive Poliomyelitis, Atypische Poliomyelitis, Post-Polio-Syndrom, Low-Killer-Cell-Syndrome, Epidemische Neuromyastenie, Epidemische Enzephalitis, Epidemische Myositis, Akureyri-Disease, Benigne Myalgische Enzephalomyelitis oder Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome ⁽¹¹⁾.

Aber auch der Einfluss von anderen auf den Körper wirkenden Störfaktoren kann zu einer ME/CFS-Problematik führen. So ist die Erkrankung als Folge von radioaktiver Strahlung im Niedrigdosisbereich (so genannte „Low Level Radiation“) genauso bekannt wie nach radioaktiven Unfällen und militärischen Aktivitäten. Man beobachtete beispielsweise Fälle von ME/CFS unter den Aufräumtruppen nach der Tschernobyl-Katastrophe („Clean-Up-Worker“) ⁽¹²⁾ und ME/CFS ist u.a. unter dem Namen „Genbaku Bura Bura Atomic Bomb Disease“ als Spätfolge der Atombombenangriffe auf Hiroshima und Nagasaki historisch belegt ⁽¹³⁾.

ME/CFS trifft alle Altersgruppen, eine Zunahme der Fälle bei Kindern und Jugendlichen ist zu beobachten ⁽¹⁴⁾. Allerdings sind bedingt durch die diagnostischen Probleme sowohl verlässliche Zahlen bezüglich der Altersverteilung aufgrund der Überlagerung mit naturgemäß zunehmenden, anderen chronischen Erkrankungen im Alter, wie auch bezogen auf die tatsächliche Anzahl der Betroffenen, schwer zu erhalten. Aber auch die unspezifische Symptomvielfalt und hohe Fehldiagnoserate lassen eine überdurchschnittliche hohe Dunkelziffer vermuten. Zudem gibt es sowohl vom klinischen Bild her wie auch bei den Abweichungen innerhalb der diagnostizierbaren, biologischen Marker einerseits Überschneidungen zu manifesten, neurologischen Erkrankungen (M. Parkinson, M. Alzheimer), andererseits auch zu psychischen und neurobehavioristischen Störungen (Schizophrenie, ADS, ADHS, Autismus) ⁽¹⁵⁾.

Weltweit sollen mindestens 17 Millionen Menschen betroffen sein, in Deutschland geht „Fatigatio e.V.“ seit Jahren von 300.000 Erkrankten aus ⁽¹⁶⁾, einige seriöse Medien-dokumentationen sprechen allerdings von 500.000 bis möglicherweise 1 Million Fällen ⁽¹⁷⁾,

diese Spekulationen werden untermauert durch die Aussage einer der führenden Forscherinnen, Nancy Klimas von der Universität Miami, nach Klimas sind ca. 80% der Fälle gar nicht richtig diagnostiziert ⁽¹⁸⁾. Frauen sind häufiger betroffen als Männer, die Heilungsrate liegt bei unter 20% ⁽¹⁹⁾.

Die Situation der Patienten

Die Lage von ME/CFS-Patienten nicht nur in Deutschland ist katastrophal. Aufgrund des Ausfalls medizinischer, juristischer und sozialer Anerkennung ist weder eine medizinische Versorgung (trotz häufiger Bettlägerigkeit) noch eine finanzielle Absicherung oder sozial ansatzweise vernünftige Betreuung gewährleistet. Die meisten Patienten enden im sozialen Abseits oder werden mit psychologisierenden Ausweichdiagnosen (Depression, Somatisierungsstörung, Hypochondrie) nach Hause geschickt oder sogar in psychiatrische Einrichtungen abgeschoben. Die Pflege wird zudem meist Eltern, Verwandten, Kindern oder Freunden überlassen, die keinerlei medizinische oder pflegerische Ausbildung genossen haben und damit überfordert sind ⁽²⁰⁾.

Genese, Klinik, Diagnostik und Biologische Parameter

ME/CFS beginnt entweder mit einem infektiösen oder infektionsähnlichen Ereignis meist mit den Symptomen einer Grippe oder setzt schleichend unter oft stufenweiser Verschlechterung des Gesamtbefindens ein. Das klinische Bild ist Schwankungen unterworfen, die Verlaufsformen reichen von einer durchgehenden Bettlägerigkeit bis hin zu wellenförmigen Mustern, in denen auch Beschwerdefreiheit über längere Zeiträume herrschen kann ⁽²¹⁾ von Baehr).

In der ärztlichen Praxis werden folgende Symptome und Störungen mit unterschiedlicher Ausprägung beobachtet. Die Symptome sind allerdings bei jedem Patienten unterschiedlich und können sich im Laufe der Erkrankung verändern:

Anhaltende, massivste Erschöpfung (keine bloße Müdigkeit!) länger als 6 Monate bis hin zur Bettlägerigkeit, typisch verstärkt bis zu 48 Std. nach körperlicher Aktivität, starke Kopfschmerzen, massive Konzentrationsstörungen, massive Einschränkung des Kurzzeitgedächtnisses, häufige Infekte, die aber nicht richtig ausbrechen, plötzlich aufflackernde Erkältungssymptome, „grippiges“ Gefühl, Persönlichkeitsveränderungen, (Nacken-) Verspannungen, Nackensteifigkeit, epileptiforme Anfälle und Spasmen, Gereiztheit, starke Nervosität, allgemein emotionale Dysbalance, Überreaktionen, Depressionen infolge sozialer

Ausgrenzung, Angstzustände, Panikattacken, Schwindel, druckempfindliche, vergrößerte oder schmerzhafte Lymphknoten, Starke Überempfindlichkeit gegenüber Lärm, Hitze und Kälte, multiple Schmerzzustände (Muskeln, Rücken, Gelenke), Taubheitsgefühle, Tinnitus, Sprachprobleme (Wortfindungsstörungen, Buchstabenverwechselln), Schwellungsgefühl, Herzrasen, Hautausschläge, Juckreiz, Dysurie, Strangurie oder Inkontinenz, erhöhte Temperatur, fiebriges Gefühl ohne Temperaturerhöhung, Untertemperatur, Halsschmerzen, Gesichtshitze oder Rötung (Flush), Unterzuckerungsgefühl, Sehstörungen, starke Benommenheit (Brain Fog), eiskalte Gliedmaßen, Magen-Darm-Störungen, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle, massive Nahrungsmittelunverträglichkeiten ⁽²²⁾ immunselbsthilfe).

Anamnetisch stehen einige Informationstools zur Verfügung ⁽²³⁾, die praktisch selten oder nie genutzt werden. Durchgesetzt haben sich in Anamnese und Diagnose bei Verdacht auf ME/CFS neben der entsprechenden Ausschlussdiagnostik inkl. Infektionsparameter die so genannten „Kanadischen Kriterien“ ⁽²⁴⁾, die die Vorgängerkriterien von Fukuda und Holmes ⁽²⁵⁾ ersetzen. Der Grad des Aktivitätsniveaus lässt sich anamnetisch am besten durch die so genannte Punkte-Skala von David Bell ⁽²⁶⁾ fassen, die bei den Patienten oft auch als Grundlage für eine tägliche Dokumentation des Verlaufs dient. Hierbei steht eine Spannweite von 0 bis 100 Punkten verbunden mit einer ausdifferenzierten Aussage zur Aktivitäten-Potenz zur Verfügung.

In der Analytik besteht die Schwierigkeit oft darin, dass innerhalb der Standarddiagnostik keine manifesten Abweichungen zu finden sind. Jedoch sichern bei gezielter Fragestellung in der Summe eine ganze Reihe von biologischen Parametern die Diagnose ME/CFS. Der Biochemiker und emeritierte Professor für Chemie Malcom Hooper hat die wesentlichen Anomalien⁽²⁷⁾ zusammengefasst (Literaturhinweise eigene Nummerierung, siehe Seite 15):

Immunsystem, beispielsweise:

- Chronische Aktivierung und Dysfunktion des Immunsystems (24,30-32), Hinweise auf persistierende virale Infektionen (33) (enterovirale [34-41], EBV [42-47] und HHV-6/7 [43,45-50]), Aktivierung des 2-5A-antiviralen Pfades (47, 51-56), niedrige Zahl und Zytotoxizität der Natürlichen Killerzellen (33, 47, 54, 57-63), Anomalien der T-Zellen (59, 61-62, 64-66), erhöhte Zelltod-Rate (73-74) sowie Allergien (54, 75-77),
- Anomalien der Genexpression im Bereich der Immunfunktionen (61, 66, 78-81)

Gehirn/Zentrales Nervensystem, beispielsweise:

- Objektive Messergebnisse verschiedener Dysfunktionen (54,82-86) – Defizite beim Arbeitsgedächtnis, bei der Konzentration, der Informationsverarbeitung (87-95) und den autonomen Funktionen einschließlich neural vermitteltem niedrigen Blutdruck und orthostatischer Intoleranz (96-98).
- Anomalien – regionale Minderdurchblutung des Gehirns, zu sehen im SPECT (99-106), Anomalien in der weißen und grauen Gehirns substanz, festzustellen durch MRT (106-112), Entzündungsprozesse (66, 106-107, 113-114), Hypomyelinisierung (83, 113-114), Dysfunktionen der Neurotransmitter (115-116,119) und metabolische Dysfunktionen (117-121), zu sehen im MRT/PET sowie Anomalien der Proteine in der Rückenmarksflüssigkeit (122-123)
- Anomalien in der Genexpression im neurologischen Bereich (115)

Endokrines System:

Hypothalamus - Beeinträchtigung in der Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde-Achse (HPA-Achse) (124-131) und Anomalien der Genexpression im neuroendokrinen Bereich (78)

Herz-Kreislauf-System:

Minderdurchblutung (54, 83, 99-106, 132-136), Beeinträchtigung der Gefäßspannung (27, 134-137), einschließlich einer abnormalen Reaktion auf Acetylcholin, geringes Blutvolumen (134-135), Vaskulitis (136-137), d.h. entzündliche Erkrankungen der Blutgefäße, wozu auch erhöhter oxidativer Stress, Entzündungen und arterieller Gefäßsteifigkeit (138-139) sowie Funktionsstörungen des Herzens (132, 135, 140-141)

Muskuläre Störungen:

Strukturelle und biochemische Anomalien (38, 68, 89, 142-148) einschließlich einer gestörten Erholung der Muskeln nach körperlicher Belastung (149-154), wobei die Genexpression in der Reaktion auf Belastung abnormal ist und es zu einer Zustandsverschlechterung nach Belastung kommt (155).

Weitere Störungen:

Gastrointestinale Störungen (156-158) einschließlich Nahrungsmittelunverträglichkeiten (159-160) und Reizdarmsyndrom IBS (156, 161), Dysfunktion der Mitochondrien (38, 82, 125, 162-163) einschließlich Anomalien der Genexpression im Bereich der Mitochondrien (164) und des Ionen transports und Funktionsstörungen der Ionenkanäle (155, 165-166).

KANADISCHE KLINISCHE KRITERIEN 2003 (GEKÜRZTE FASSUNG)

Es wird empfohlen, diesen Bogen zum Ankreuzen in der ersten Konsultation zu verwenden. Er kann als Hilfestellung bei der möglichen Diagnosestellung eines ME/CFS dienen. (Beachte: Die Abschnitte 1 bis 6 müssen allesamt wie unten beschrieben erfüllt sein.)

1) Zustandsverschlechterung nach Belastung und Erschöpfung:

(Alle Kriterien dieses Abschnitts müssen erfüllt sein.)

- a) Der Patient muss unter einem deutlichen Ausmaß einer neu aufgetretenen, anderweitig nicht erklär-
baren, andauernden oder wiederkehrenden körper-
lichen oder mentalen Erschöpfung leiden, die zu
einer erheblichen Reduktion des Aktivitätsniveaus
führt.
- b) Erschöpfung, Verstärkung des schweren
Krankheitsgefühls und/oder Schmerzen nach
Belastung mit einer verzögerten Erholungsphase
(der Patient benötigt mehr als 24 Stunden, um sich
zu erholen).
- c) Die Symptome können durch jede Art von
Anstrengung oder Stress verschlechtert werden.

2) Schlafstörungen:

(Dieses Kriterium muss erfüllt sein.)

- Nicht erholsamer Schlaf oder veränderte
Schlafmuster (einschließlich einer Störung des
Tag-Nacht-Rhythmus')

3) Schmerzen:

(Dieses Kriterium muss erfüllt sein.)

- Arthralgien und/oder Myalgien ohne klinische
Belege für eine entzündliche Reaktion im Sinne
von Schwellungen oder Rötungen der Gelenke
und/oder starke Kopfschmerzen eines neuen Typs,
Musters oder Schweregrades

4) Neurologische / Kognitive Manifestationen:

(Zwei oder mehr der folgenden Kriterien müssen
erfüllt sein.)

- a) Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit und
des Kurzzeitgedächtnisses
- b) Schwierigkeiten mit der Informationsverarbeitung,
der Kategorisierung, Wortfindungsschwierigkeiten
einschließlich periodisch auftretender
Lesestörungen.....
- c) Es kann zu Überlastungserscheinungen kommen:
bei Überlastung durch zu viele Informationen, bei
kognitiver und sensorischer Überlastung (z.B.
Lichtempfindlichkeit und Überempfindlichkeit
gegenüber Lärm) und/oder bei emotionaler Überla-
stung. Dies kann zu Rückfällen und/oder Ängsten
führen.....
- d) Wahrnehmungs- und sensorische Störungen.....
- e) Desorientierung oder Verwirrung
- f) Ataxien Bewegungskordinationsstörungen).....

5) Autonome / Neuroendokrine / Immunologische Manifestationen

(Mindestens ein Symptom in mindestens zwei der fol-
genden drei Kategorien muss erfüllt sein):

A) Autonome Manifestationen:

- 1) Orthostatische Intoleranz (z.B. neural vermittelter
niedriger Blutdruck [NMH])
- 2) lagebedingtes orthostatisches Tachykardie-
Syndrom (POTS - Herzjagen)
- 3) Schwindel und/oder Benommenheit
- 4) Extreme Blässe
- 5) Darm- oder Blasenstörungen mit oder ohne
Colon Irritable (IBS - Reizdarm) oder Blasen-
dysfunktionen
- 6) Herzklopfen mit oder ohne
Herzrhythmusstörungen
- 7) Vasomotorische Instabilität (Instabilität des
Gefäßtonus)
- 8) Atemstörungen

B) Neuroendokrine Manifestationen:

- 1) Verlust der thermostatischen Stabilität
- 2) Intoleranz gegenüber Hitze/Kälte
- 3) Appetitverlust oder anormaler Appetit,
Gewichtsveränderungen
- 4) Hypoglykämie (verminderter Glucosespiegel)....
- 5) Verlust der Anpassungsfähigkeit und der Toleranz
gegenüber Stress, Verstärkung der Symptome
durch Stress sowie langsame Erholung und emo-
tionale Labilität

C) Immunologische Manifestationen:

- 1) Empfindliche Lymphknoten
- 2) Wiederkehrende Halsschmerzen
- 3) Grippeähnliche Symptome und/oder allgemeines
Krankheitsgefühl
- 4) Entwicklung bisher noch nicht aufgetretener
Allergien oder Veränderungen im Zustand bereits
vorliegender Allergien
- 5) Überempfindlichkeit gegenüber Medikamenten
und/oder Chemikalien

6) Die Erkrankung besteht seit mindestens 6 Monaten:

(Dieses Kriterium muss erfüllt sein.).....

Beachte: ME/CFS hat normalerweise einen akuten
Beginn, aber er kann auch schleichend sein. In den
frühen Stadien kann eine vorläufige Diagnose gestellt
werden. Die Störungen bilden im Allgemeinen
Symptomgruppen, die häufig für den jeweiligen
Patienten charakteristisch sind. Die Manifestationen
der Erkrankung können schwanken und sich im Laufe
der Zeit verändern.

Quelle:

Skala des Grads der Behinderung nach David Bell

Das Ziel dieser Punkteskala ist, einen Maßstab für Behinderung und Einschränkung bei CFS/ME festzulegen. Bekannte Skalen, wie z.B. der Karnofsky-Score, erfassen CFS-spezifische Probleme nur bedingt. Als pragmatischer Ansatz bietet sich die folgende von David S. Bell vorgeschlagene Punkteskala an.

David Bell ist ein anerkannter Experte für CFS/ME. Er wurde 1985 als Landarzt Zeuge eines Cluster-Ausbruchs in Lyndonville im Staat New York und hat seitdem zahlreiche Fachartikel und Bücher zu CFS/ME veröffentlicht. Er ist Vorstandsmitglied der International Association of CFS/ME und war Vorsitzender der Beratungskommission zum CFS/ME des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums.

100 Punkte	Keine Symptome in Ruhe; keine Symptome in Ruhe und bei körperlicher Belastung; insgesamt ein normales Aktivitätsniveau; ohne Schwierigkeiten in der Lage, Vollzeit zu arbeiten.
90 Punkte	Keine Symptome in Ruhe; leichte Symptome bei körperlicher und geistiger Belastung; insgesamt ein normales Aktivitätsniveau; ohne Schwierigkeiten in der Lage, Vollzeit zu arbeiten.
80 Punkte	Leichte Symptome in Ruhe; die Symptome verstärken sich durch Belastung; nur bei Tätigkeiten, die anstrengend sind, ist eine geringfügige Leistungseinschränkungen spürbar; mit Schwierigkeiten in der Lage, an Arbeitsplätzen, die Kraftanstrengungen erfordern, Vollzeit zu arbeiten.
70 Punkte	Leichte Symptome in Ruhe; deutliche Begrenzungen in den täglichen Aktivitäten spürbar; der funktionelle Zustand beträgt insgesamt etwa 90% der Norm – mit Ausnahme von Tätigkeiten, die einer Kraftanstrengung bedürfen; mit Schwierigkeiten in der Lage, Vollzeit zu arbeiten.
60 Punkte	Leichte Symptome in Ruhe; deutliche Begrenzungen in den täglichen Aktivitäten spürbar; Der funktionelle Zustand beträgt insgesamt etwa 70%-90% der Norm; Unfähig, einer Vollzeitbeschäftigung nachzugehen, wenn dort körperliche Arbeit gefordert wird; aber in der Lage, Vollzeit zu arbeiten, wenn es um leichte Arbeiten geht und die Arbeitszeit flexibel gehandhabt werden kann.
50 Punkte	Mittelschwere Symptome in Ruhe; mittelschwere bis schwere Symptome bei körperlicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 70% der Norm reduziert; unfähig, anstrengende Arbeiten durchzuführen, aber in der Lage, leichte Arbeiten oder Schreibtischarbeit für 4-5 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
40 Punkte	Mittelschwere Symptome in Ruhe; mittelschwere bis schwere Symptome bei Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50%-70% der Norm reduziert; unfähig, anstrengende Arbeiten durchzuführen, aber in der Lage, leichte Arbeiten oder Schreibtischarbeit für 3-4 Stundentäglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
30 Punkte	Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50% der Norm reduziert; in der Regel ans Haus gefesselt; unfähig, anstrengende Arbeiten durchzuführen, aber in der Lage, leichte Arbeiten oder Schreibtischarbeit für 2-3 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
20 Punkte	Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 30%-50% der Norm reduziert; bis auf seltene Ausnahmen unfähig, das Haus zu verlassen; den größten Teil des Tages ans Bett gefesselt; unfähig, sich mehr als eine Stunde am Tag zu konzentrieren.
10 Punkte	Schwere Symptome in Ruhe; die meiste Zeit bettlägerig; ein Verlassen des Hauses ist nicht möglich; deutliche kognitive Symptome, die eine Konzentration verhindern.
0 Punkte	Ständig schwere Symptome; immer ans Bett gefesselt; unfähig zu einfachsten Pflegemaßnahmen.

Quelle:

Aktueller Forschungsstand, Ursachensuche

Obwohl die Erkrankung ME/CFS seit über 100 Jahren relativ gut dokumentiert ist und es Hinweise auf epidemische Cluster und Einzelfälle sogar bereits im 19. Jahrhundert gibt, ist bisher keine eindeutige Ursachenzuordnung gelungen. Aspekte wie Chronifizierung und die breite Symptompalette haben weltweit bisher nur erfolglose Bemühungen in der Erklärung auf den Plan gerufen. Diskutiert werden infektiöse Ursachen (Bakterien, Viren, Pilze) wie auch chemisch-toxische (Organ-Phosphatverbindungen, Schwermetalle, Toxine aus Cyanobakterien und Mykotoxine), sowie Einflüsse von Radionukleotiden. Schlagzeilen in den Medien machte 2009 eine wissenschaftliche Publikation in „Science“, nach der das Whittemore Peterson Institute in Reno, Nevada, das seinen Namen u.a. nach einem der involvierten Ärzte des Lake-Tahoe-Clusters trägt, eine retrovirale Beteiligung bei einer Patientenkohorte von über 60% ME/CFS-Patienten nachweisen konnte (vs. ca. 3% Gesunde). Das Retrovirus XMRV steht seit einigen Jahren bereits im Verdacht, auch bei der Entstehung von Prostata-Karzinomen eine entsprechende Rolle zu spielen ⁽²⁸⁾. Im Nachgang der Studie des WPI wurde XMRV kontrovers diskutiert, wobei das Virus in weiteren Studien einschließlich einer deutschen bestätigt werden konnte, allerdings wurde die Diskussion durch einige fragwürdige Gegenstudien angeheizt, deren Messmethoden im Kreuzfeuer der Kritik standen ⁽²⁹⁾. Zudem gab es unterschiedliche Ergebnisse der gleichen Blutproben, was die Fragwürdigkeit noch unterstrich.

Eine gute Zusammenfassung des aktuellen Forschungsstandes bieten u.a. die Arbeiten von Komaroff, vor allem der Vortrag vom April 2010 vor der CFIDS/ME/ & FM Association ⁽³⁰⁾, der wesentlich nochmals die möglichen, infektiösen Bezüge zusammenfasst.

Über einen Zeitraum von fast 10 Jahren hat sich unabhängig davon ein zweites Modell als relativ sicherer, einheitlicher Biomarker für ME/CFS herausgestellt, der auf der Antikörper-Testung auf das so genannte Ciguatera-Fischtoxin beruht. Der Test ist aber in Teilen zu unspezifisch und reagiert auch auf andere Toxine, daher wird von einem „Ciguatera-Epitop“ gesprochen, das gesucht wird. Hier ist u.a. eine wichtige Arbeit von Shoemaker ⁽³¹⁾ zu nennen, die die biologischen Anomalien bei Ciguatera-Vergiftungen zusammenfasst. Es handelt sich bei diesem Toxin um ein häufig nicht nur in tropischen Gewässern vorkommendes Neurotoxin, das ursprünglich aus Dinoflagellaten stammt und in der Nahrungskette über den Verzehr von Fisch weitergeben wird. Bei einer Vergiftung treten akut ME/CFS-Symptome auf, die auch ein prolongiertes Szenario von persistierenden

Beschwerden getriggert durch zahlreiche Faktoren über Monate und Jahre hinweg nach sich ziehen können. Im Zuge dieser Tests vor allem durch Prof. Hokama auf Hawaii auch an mittlerweile über 800 ME/CFS-Patienten ⁽³²⁾ wurden im Nachgang mehrere Hypothesen der National CFIDS Foundation (USA) aufgestellt, die u.a. verblüffende Querverbindungen herstellen und in Teilen plausible Arbeitsaufträge an verschiedene unabhängige Forschungseinrichtungen nach sich gezogen haben, u.a. wird die Beteiligung des Neurotoxins BMAA, das sich für andere neurodegenerative Erkrankungen verantwortlich zeichnet (z.B. für den ALS/Parkinson-Dementia-Komplex) und aus Cyanobakterien stammt, durch Paul Cox untersucht ⁽³³⁾, während Vitali Citovsky von der Stony Brook Universität eine Untersuchung über mögliche Interaktionen des toxischen Agrobakteriums tumefaciens und Cyanobakterien zurzeit noch untersucht ⁽³⁴⁾.

Die Diskussion von toxischen Umwelteinflüssen als Ursache von ME/CFS ist nicht neu ⁽³⁵⁾ und bildet die Querverbindung zu ähnlichen Multisystemerkrankungen wie dem Golfkriegs-Syndrom ⁽³⁶⁾ oder der Multiplen Chemischen Unverträglichkeit. Zahlreiche Toxine sind zusätzlich Tumorpromotoren, die wiederum eine Brücke zu malignen, kanzerogenen Prozessen schlagen.

Weiterhin gibt es wissenschaftliche Arbeiten zu der Rolle von Paramyxoviren im Krankheitsgeschehen, hier ist speziell die ebenfalls von der National CFIDS Foundation herausgearbeitete Hypothese einer Beteiligung von Parainfluenzavirus/Simianvirus 5 zu nennen, dessen ubiquitäre Verbreitung im Tierreich unter zahlreichen Spezies und der nachgewiesenen Pathogenität für Menschen einerseits lange bekannt ist, aber von der Forschung kaum beachtet wurde ⁽³⁷⁾. Es handelt sich um ein dem Mumpsvirus ähnliches Paramyxovirus, das durch zahlreiche Immune-Escape-Mechanismen ebenfalls in der Lage ist, maligne Erkrankungen auszulösen, u.a. sei hier der Einfluss auf das elementare STAT1-Protein genannt ⁽³⁸⁾.

Insgesamt legt der Forschungsstand eine übergeordnete Sichtweise, die auch die auch eine Kausalität in Bezug auf andere (neuro-) degenerative, maligne und chronische Krankheiten herstellt, nahe. Dies wird allein dadurch schon untermauert, dass es eine relativ gut dokumentierte erhöhte Leukämie- und Lymphomrate bei den Patienten aus der Lake-Tahoe-Kohorte gibt ⁽³⁹⁾.

Therapie

Die Therapieversuche sind durchgehend als frustan zu bezeichnen. Die Patienten durchlaufen in der Hoffnung auf eine Heilung oft kostspielige, jahrelange Therapien ohne Erfolg. Die unklare Ursache der Erkrankung mündet in die Nichtverfügbarkeit einer kausalen Behandlung. In der Regel wird mit Schmerzmitteln und Psychopharmaka symptomatisch behandelt, was aufgrund von Hinweisen auf eine mögliche, genetisch bedingte, schlechtere Entgiftungsfähigkeit der Patienten ⁽⁴⁰⁾ nicht unproblematisch ist. Es gibt diverse Ansätze, die unter der Annahme der Beteiligung von Infektionserregern entweder antivirale Komponenten (z.B. Aciclovir) und/oder Antibiosen mit mäßigem oder gar keinem Erfolg einsetzen ⁽⁴¹⁾, Charité). Am vielversprechendsten sind immunmodulatorische Vorgehensweisen mit diversen phytotherapeutischen oder schulmedizinischen Anteilen in Kombination mit komplexen Konzepten aus Nahrungsergänzungsmitteln, die nicht nur auf die bloße Substitution von Mikronährstoffen zielen, sondern auch die Regulation von Botenstoffen, Neurotransmittern und Stoffwechselzwischenprodukten durch die Zufuhr von Zwischenstufen bewirken können. Hierbei haben sich Wirkstoffe wie Tryptophan, reduziertes Glutathion, Methioninverbindungen wie SAME, Vitamin B-Komplexe, Vitamin B12, Coenzym Q10 und L-Acetyl-Carnitin und Selen bewährt. Eine zentrale Bedeutung kommt Melatonin zu, dessen Einsatz in Deutschland nur unter strenger ärztlicher Indikationsstellung auf Rezept erfolgen kann, in anderen Ländern aber als Nahrungsergänzung frei verkäuflich ist. Melatonin ist nicht nur ein Schlafhormon, sondern eines der stärksten Antioxidantien, das der Körper selbst produzieren kann. Diese therapeutischen Maßnahmen müssen allerdings über einen langen Zeitraum und unter ärztlicher Aufsicht stattfinden, was sich angesichts der oft wechselnden Bemühungen der Patienten und schlechten Dokumentation als durchgehend schwierig gestaltet. Es fehlen Studien, zudem sind Einfallbeschreibungen auch bei therapeutischen Erfolgen selten aussagefähig, da unterschiedliche Gewichtungen innerhalb der Störungen bei den Patienten vorliegen und es nicht *ein* allgemeingültiges Schema gibt, sondern eine individuelle Abstimmung auf die jeweiligen Befundergebnisse stattfinden muss.

Das NO/ONOO⁻ -Modell von Martin Pall als übergreifende Basis für ein Therapieschema.

Martin L. Pall, emeritierter Professor für Biochemie hat mit seinem Erklärungsschema für chronische Multisystemerkrankungen und andere Krankheiten einen zumindest vorläufig bahnbrechenden Paradigmenwechsel in der Betrachtungsweise sowohl von Krankheiten wie

ME/CFS, Multipler Chemischer Unverträglichkeit, Fibromyalgie oder Golfkriegssyndrom, wie aber auch von anderen manifesten Erkrankungen eingeleitet. Der NO/ONOO⁻-Zyklus greift im Körper lokal, somit können in Abhängigkeit der Angriffspunkte unterschiedliche Erkrankungen verursacht werden. Oxidativer Stress, Stickoxide, Entzündungsreaktion, Dysfunktion der Mitochondrien und Verarmung an Tetrahydrobiopterin (BH4) und eine Störung der NMDA-Aktivität sind eine Art „gemeinsamer Nenner“ der genannten Störungen. Mit einer komplexen Auswahl an Wirkstoffen versucht Pall den Abläufen bis ins kleinste Detail Rechnung zu tragen und eine Regulation zu erreichen. Zum Einsatz kommen dabei: Flavonoide, gepuffertes Ascorbat, Ascorbat i.V. und oral, reduziertes L-Glutathion, Inosin, RNA oder D-Ribose, 5-MTHF oder die Vorläufer Folinsäure und Folsäure, NMDA Antagonisten und Wirkstoffe, die die NMDA-Aktivität indirekt senken, Magnesium, sowie Omega 3-Verbindungen mit starkem EPA-Anteil ⁽⁴²⁾.

Das Konzept zielt darauf, den oxidativen Stress, Peroxynitrit und die NMDA-Aktivität herabzusetzen und die mitochondriale Funktion und die BH4-Verfügbarkeit zu erhöhen. Palls Vorgehen besteht durch regulatives Management und nicht durch Stimulus oder Unterdrückung einzelner Faktoren, soll aber an dieser Stelle abschließend nur als ein Beispiel für eine entsprechend regulative therapeutische Option der Folgeerscheinungen genannt werden ⁽⁴³⁾.

Ein kausales therapeutisches Konzept ist letztlich abhängig vom Erfolg der Forschung bei der Ursachensuche.

Zusammenfassung

ME/CFS ist als äußerst ernste und chronische Multisystemerkrankung mit eindeutig körperlicher Ursache zu werten. Die medizinischen und sozialen Folgen sind angesichts der Tatsache, dass diese Erkrankung im Schweregrad mit der Situation eines HIV-Patienten im Stadium 2 oder 3 oder eines Krebspatienten unter Chemotherapie verglichen werden kann, aber im Regelfall fehldiagnostiziert oder einfach ignoriert wird, fatal und bedürfen nicht nur dringend der Korrektur in der Wahrnehmung der Erkrankung. Notwendig ist vielmehr ein gesamter Paradigmenwechsel in der Humanmedizin, der solchen Strukturen Rechnung trägt.

Angesichts einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit des Anstiegs der Erkrankungsfälle in der Zukunft und des damit verbundenen Leistungsausfalls weltweit ist es mehr als offensichtlich, dass bei weiterer Ignoranz des Problems und Verweigerung der Zubilligung von adäquaten

Mitteln für Forschung, Therapie und Absicherung der Grundversorgung sich einerseits die schon vorhandene, existenzbedrohliche und völlig inakzeptable Situation der Patienten weiter verschärfen wird, andererseits der schon jetzt vorhandene, maskierte wirtschaftliche Schaden in Milliarden-Höhe auf Dimensionen anwachsen wird, die noch nicht abschätzbar sind.

Anmerkungen und Literaturhinweise:

Literaturanhang zu Malcom Hooper:

Literatur zum Überblick

1. Cozzo J. JAMA 1989;261:5:697
2. Kennedy G, et al. Ann Epidemiol 2004;14:95-100
3. Jason LA, et al. J Clin Psychol 1999;55:4:411-24
4. Jason LA, et al. Biological Psychol 2002;59:1:15-27
5. Hyde B. Handbook of CFS. J Wiley 2003
6. Ramsay M, et al. Postgrad Med J 1979;55:856-7
7. Goodwin CS. Lancet 1981;Jan 3:37
8. Chaudhuri A, et al. Neurology 1998;1:2:16-20
9. Jason LA, et al. Neuropsychol Review 2005;15:1:29-58
10. Aslakson E. Pres 8th IACFS Res Conf 2007
11. Hooper M. Gibson UK Parliamentary Enquiry,2006
12. Chaudhuri A, et al. Neurology 1998;1:2:16-20
13. Peam J. J Immun Immunopharma 1995;15:63-5
14. Behan P. J Nutritional and Environ Med 1996;6:341- 50
15. Marmion BP. et al. QJM 2005; 98:7-20
16. Reyes M, et al. Arch Int Med 2003;163:1530-36
17. www.cdc.gov/cfs (US Centre for Disease Control)
18. Loblay R, et al. The Med J Australia 2002;176:528
19. Caruthers BM, et al. JCFs 2003;11:1-9
20. Ind Report UK Chief Medical Officer 2002;6
21. Speight N. Pres AHMF Clinical and Science Meeting 2001
22. Ed BMJ 1978;(3 June):1436-7
23. Anderson MM, et al. J of Psycho Res 2004;56:2:217-29
24. Behan PO, et al. J Infection 1985;10:211-22
25. De Becker P, et al. Arch Intern Med 2000;160:3270-7
26. Van Heck GL, et al. JCFs 2002;10(1):17-35
27. Abbot N, et al. InterAction: May 2004
28. CDC Announce. Ref: AACFS October 2004
29. Taylor RR. Am J of Occ Therapy 2004;58:35-43
30. Campbell J, et al. The NZ Fam Physician 1987;14:51-4
31. Lloyd A, et al. Med J Aus 1989;151:122-4
32. Hassan IS, et al. Clin Immunol Immunopath 1998;87:60-7
33. Landay AL, et al. Lancet 1991;338:707-12
34. Dowsett EG, J Hosp Inf 1988;11:103-15
35. Archard LC, et al. JRSM 1988;81:325-31
36. Hobbs JR, et al. Prot Biol Fluids 1990;36:391-8
37. Cunningham L, et al. J Gen Virol 1990;71:1399-02
38. Bakeit AM, et al. BMJ 1992;304:1010-12
39. Bowles NE, et al. J Medicine 1993;24:2:145-60
40. Clements GB, et al. J Med Virol 1995;45:156-61
41. Galbraith DN. J Gen Virology 1997;78:307-12
42. Olsen GB, et al. J All Clin Immunol 1986;78:308-14
43. Montoya J, et al. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
44. Lerner M. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
45. Glaser R. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
46. Ablashi R. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
47. Komaroff A. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
48. Sugino T. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
49. Levine S. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
50. Murovska M. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
51. Suhadolnick RJ, et al. Clin Infect Dis 1994;18(Supp):S996-S104
52. Suhadolnick RJ, et al. J Interferon & Cytokine Research 1997;17:377-85
53. DeMeirleir K et al. Am J Med 2000;108:99-105
54. Komaroff A. Pres AHMF Clinical and Science Meeting 2001
55. Nijs J, et al. Med Hypoth 2004;62:5:759-65
56. Englebienne P. JCFs 2003;11:2:97-109
57. Caligui M, et al. J Immunol 1987;139:3306-13
58. Eby N, et al. Pub Karger, Basel, 1989:141-5
59. Klimas N, et al. J Clin Microbiol 1990;28:6:1403-10
60. Pataca R. JCFs 2000;6:3-4:69-107
61. Steinas M et al. J Mol Med 2004
62. Maher KJ. Clin Exp Immunol 2005;142:3:505-11
63. Fletcher M. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
64. Fletcher M, et al. JCFs 2000;7:3:65-75
65. Cruess SE, et al. JCFs 2000;7:1:39-52
66. Kavshik N, et al. J Clin Pathol 2005;58:826-32
67. Bennet AL, et al. J Clin Immunology: 1997;17:160-6
68. Buchwald D, et al. Ann Intern Med 1992;116:2:103-13
69. Boe B et al. J of Psychosomatic Research 2004;56:6:633
70. Miller BJ, et al. JCFs 1998;4(1):37-42
71. Jones MG, et al. J Clinical Chemistry E-pub June 2005
72. Gubaxani B. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
73. Vojdani A, et al. J Int Med 1997;242:465-78
74. Kennedy G, et al. J Clin Pathol 2004;57:8:891-3
75. Strauss SE, et al. J Allergy Clin Immunol 1988;81:791-5
76. Conti T, et al. Allergy 1996;51:124-7
77. Nijs J, et al. Chest 2003;123:4:998-1007
78. Vernon SD, et al. Disease Markers 2002;18:193-9
79. Whistler T. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
80. Kerr J. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
81. Kerr J. J Clin Path 2005;8:860-3
82. Goran A, et al. JNNP 1985;48:691-4
83. Schwartz RB, et al. J Am Roentgen Ray Soc 1994;162:943-51
84. Aiemenow V, et al. Clin Neuroph 2004;115:10:2372-81
85. Saggini R, et al. J Neurol Sci 1998;154:1:18-25
86. Paul LM. Gait Posture 2001;14(1):19-27
87. Tiersky LA, et al. J Clin Exp Neuro 1997;19:560-8
88. De Luca J, et al. J Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1997;62:151-5
89. Campbell J. The NZ Family Physician 1987;14:51-4
90. DeLuca J, et al. Arch Neurol 1993;50:301-4
91. Sandman C. Biol Psych 1993;618-23
92. Marcel B, et al. Biol Psych 1996;40:535-41
93. Marshall PS, et al. Psychoso Med 1997;59:58-66
94. Rowe PC, et al. Am J Med 1998;105(3A):155-215
95. Van Ness J. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
96. Rowe P, et al. J Am Med Ass 2001;285:52-9
97. Steeten DH, et al. Am J Med Sc 2000;320:1-8
98. Bou-Holaighah I, et al. J Am Med Ass 1995;274:961-7
99. Costa DC, et al. BMJ 1992;304:1567
100. Fischler B, et al. Neuropsychobiology 1996;34:175- 83
101. Costa DC, et al. Q J Med 1995;88:767-73
102. Schwartz RB, et al. Am J Roentgenology 1994;163:943-95
103. Di Giuda D, et al. Pres 4th IACFS Conf 1998
104. Richardson J. JCFs 1998;4:3:23-38
105. Casse R. Pres AHMF Clinical and Science Meeting 2001
106. Lange G. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
107. Komaroff A. Ed JAMA 2000;108:2:169-71
108. Okada T, et al. BMC Neurol 2004;4:1:14
109. Lang G, et al. J Neuro Sci 1999;171:3-7
110. Michiels V, et al. Acta Psychiatrica Scan 2001;103,84-93
111. Komaroff A. Am J Med 2000;108, 169-71
112. Natelson BH, et al. J Neurol Sci 1993;120:213-17
113. Buchwald D, et al. Ann Intern Med 1992;116:2:103-13
114. Kavshik N, et al. J Clin Pathol 2005;58:826-832
115. Chaudhuri A, et al. J Neuro Sci 2000;179:34-42
116. Spence VA, et al. Am J Med 2000;108:736-39
117. Chaudhuri A, et al. JCFs 1997;3(1):3-16
118. Tirelli U, et al. Am J Med 1998;105:3A:54s-58s
119. Hannestad. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
120. Nestadt P. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
121. Quintana AM. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
122. Barunk J. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
123. Natelson B et al. Clin Diag Lab Immunol 2005;12:1:52-5
124. Demitrak M, et al. J Clin Endoc & Metab 1991;73:1224-34
125. Bakeit AM, et al. BMJ 1992;304:1010-12
126. Yamaguti K, et al. JCFs 1996;2:2/3
127. Crofford LJ, et al. Rheum Dis Clin North America 1996;22:2:267-84
128. Dinan TG, et al. Psychoneuroendocrinology 1997;22:4:261-67
129. McKenzie R, et al. JAMA 1998;280: (12):1061-6
130. De Becker, et al. Hormone and Metabolic Research 1999;31:1:18-21
131. Maes M, et al. Neuro Endocrinol Lett.2005;26:5
132. Peckerman A, et al. Pres 4th IACFS Conf 1998
133. Inbar O, et al. Med Sci Sports Exer 2001;33(9):1463-70
134. Peckerman A, et al. Am J Med Sci 2003;326:2:55-60
135. Peckerman A, et al. Am Physiology Soc Conf 2003
136. Spence V, et al. Biologist 2004;51(2):65-70
137. Spence V, et al. Am J Med 2000;108:736-9
138. Kennedy G, et al. Free Rad Biol and Med 2005;39:584-9
139. Spence V. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
140. Lerner AM, et al. In Vivo 204;18:4:417-24
141. Cheney P. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
142. Archer MI. JRCGP 1987;37:212-16
143. Behan PO, et al. Act Rev Neurobiol 1988;4:157- 78
144. MS Riley BMJ:1990;301:953-6
145. Russell JM, et al. BMJ 1995;311:544-5
146. Burnett RB, et al. MJ Australia 1996;164:6:384
147. Cordero DL, et al. Clin Auton Res 1996;6(6):329-33
148. Richards SC, et al. Brit Soc Rheumatology 2001:382
149. Lapp C. Am J Medicine 1997:103:83-4
150. Kevin K, et al. Clinical Science 1999;97:603-608
151. Paul L, et al. Euro J Neurology 1999;6:63-69
152. Samii, et al. Neurology 1996:1410-14
153. Jammes Y, et al. J Intern Med 2005;257:3:299-310
154. Ciccolela M. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
155. Whistler T, et al. BMC Physiology 2005:5:5
156. Hyman H. JCFs 1998;4(1):43-52
157. Burnett RB. Pres AHMF Clinical and Science Meeting 2001
158. Chia J. Pres 8th IACFS Research Conf 2007
159. Olsen B, et al. J All Clin Immunol 1986;78:308- 314
160. Butt HL. Pres AHMF Clinical and Scientific Meeting 2001
161. Gomborone JE et al. JRCP Lond 1996;30:6:512-13
162. Jamal GA, et al. JNNP 1985 :48:691-4
163. Behan WMH, et al. Act Neuropathol 1991;83:61-5
164. Vernon, SD, et al. BMC Infect Dis. 2006; 6:15
165. Watson WS et al. JCFs 1998;4:4:3-14
166. De Becker, P. Pres AHMF Clinical and Scientific Meeting 2001