

Nervenarzt 2023 · 94:725–733
<https://doi.org/10.1007/s00115-022-01431-x>
 Angenommen: 13. September 2022
 Online publiziert: 25. Januar 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Myalgische Enzephalomyelitis/ chronisches Fatigue-Syndrom: eine Übersicht zur aktuellen Evidenz

Birgit Ludwig¹ · Elisabeth Olbert² · Karin Trimmel¹ · Stefan Seidel¹ ·
 Paulus S. Rommer¹ · Christian Müller¹ · Walter Struhal² · Thomas Berger¹

¹ Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

² Universitätsklinik für Neurologie, Karl Landsteiner Privatuniversität für Gesundheitswissenschaften, Tulln, Österreich

Zusammenfassung

In den vergangenen 5 Jahren hat sowohl das mediale als auch das wissenschaftliche Interesse an der Erkrankung myalgische Enzephalomyelitis/„chronic fatigue syndrome“ (ME/CFS) signifikant zugenommen; nicht zuletzt auch durch die klinisch ähnliche Manifestation im Rahmen von Long- oder Post-COVID. In dieser Übersichtsarbeit diskutieren wir die klinische Diagnosestellung und therapeutische Studien zu ME/CFS sowie die Gemeinsamkeiten oder Unterschiede zu Long-/Post-COVID. Bisher liegen weder pathophysiologisch eindeutig kausale noch therapeutisch evidenzbasierte Ergebnisse in der langjährigen wissenschaftlichen Forschung zu ME/CFS vor. Nicht zuletzt aufgrund der relevanten psychiatrischen Komorbiditätsrate beim ME/CFS ist nach der aktuellen Datenlage eine psychosomatische Ätiologie der Erkrankung zu diskutieren. Des Weiteren könnte sich eine genauere und sichere Diagnosestellung anhand strikterer Diagnosekriterien auf die weitere Forschung und vor allem hinsichtlich Therapien positiv auswirken.

Schlüsselwörter

Evidenz · Post-COVID · Psychosomatik · Randomisiert-kontrollierte Studien · POTS

Myalgische Enzephalomyelitis/„chronic fatigue syndrome“ (ME/CFS) ist ein seit Jahrzehnten kontrovers diskutiertes Thema. In den vergangenen 5 Jahren ist es von wissenschaftlicher als auch von medialer Seite zu einem zunehmenden Interesse an ME/CFS gekommen. In der Wissenschaftsdatenbank „PubMed“ finden sich für den Suchbegriff „ME CFS“ 2017 192 Artikel, 2021 schon 314 neue Publikationen. Zusätzlich klagen mehr und mehr Menschen über ME/CFS-ähnliche Symptome nach einer Infektion mit SARS-CoV-2. Insofern ist eine zeitgemäße Übersicht zur bestehenden Evidenzlage bei ME/CFS angebracht.

Historische Betrachtungen

Der Terminus „myalgische Enzephalomyelitis“ dürfte im Zusammenhang mit ungeklärten Infektionswellen zwischen 1948 und 1955, die damals als „polio-myelitis-simulierend“ bezeichnet wurden und an den unterschiedlichsten Orten der Welt – von Island über die USA bis nach Australien – auftraten [28], aufgekommen sein. Insgesamt sind 15 Infektionswellen aufgezeichnet, die wahrscheinlich am besten dokumentierte ereignete sich im Royal Free Hospital in London [43]. Der Großteil der Betroffenen waren Spitalsangestellte, die über Kopf- und Halsschmerzen, geschwollene Lymphknoten, Myalgie, Schwäche sowie erhöhte Temperatur klagten. Die Bezeichnung als „Enzephalomyelitis“ rührt von der damaligen klinischen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Infobox 1

Diagnosekriterien ME/CFS (Institute of Medicine, Clayton 2015 [19])

1. Erhebliche Reduktion oder Beeinträchtigung bei der Ausübung von Beruf, Bildung, sozialen oder persönlichen Aktivitäten, die mehr als 6 Monate anhält und von stark ausgeprägter Erschöpfung begleitet ist, nicht von Geburt an existiert, nicht das Resultat exzessiver Anstrengung ist und sich durch Ausruhen nicht merklich lindern lässt sowie
2. eine Zustandsverschlechterung nach Anstrengung (Post-Exertional-Malaise, PEM) und
3. ein nicht-erholsamer Schlaf.
4. Zusätzlich muss mindestens eine der folgenden Beschwerden vorliegen: kognitive Beeinträchtigung oder orthostatische Intoleranz.

Beobachtung, dass 74 % der Betroffenen auch neuropsychiatrische Beschwerden (Hypersomnie, Panikattacken, unkontrollierbares Weinen, Beteiligung der Hirnnerven) zeigten. Gemein ist all diesen Schilderungen ein protrahierter Verlauf mit Fatigue, schlaffer Muskelschwäche und psychiatrischen Symptomen monatelang nach Beginn der Erkrankung. Moderne bildgebende Verfahren gab es damals noch nicht, aber die durchgeführten Liquoruntersuchungen ergaben weder Hinweise auf einen entzündlichen Prozess, noch konnte ein kausales infektiöses Agens identifiziert werden. Insgesamt sind die Schilderungen hinsichtlich ihrer kausalen Zusammenhänge mit Vorbehalt zu betrachten, aber jedenfalls medizinisch interessant. Die Bezeichnung „chronic fatigue syndrome“ wurde erstmals 1988 zur Beschreibung ME-ähnlicher Symptome in Nevada, USA, verwendet [31].

Trotz Anwendung moderner molekularbiologischer und bildgebender Methoden ist die Ätiologie und Pathogenese von ME/CFS nach rund 70 Jahren weiterhin enigmatisch. Weder in der Liquordiagnostik, noch morphologisch (Magnetresonanztomographie [MRT], aber auch neuropathologisch) konnte bislang ein entzündliches Korrelat, wie es die Bezeichnung „Enzephalomyelitis“ suggeriert, identifiziert werden [52]. Die Beschreibung des zu erwartenden Krankheitsverlaufs in der Nomenklatur ist zu hinterfragen, die Studienlage hierzu ist

unklar und Beobachtungen von Langzeitverläufen sind durch die in Änderung begriffenen Diagnosekriterien nicht einheitlich zu bewerten. So konnte in einer Publikation gezeigt werden, dass 25 Jahre nach Erstdiagnose 20 der 25 initial diagnostizierten Patient:innen zum Zeitpunkt der Begutachtung die Diagnosekriterien von Fukuda nicht erfüllten und 15 der 20 remittierten Patient:innen wieder fähig waren, zu arbeiten [13]. Eine Revision der Bezeichnung wäre daher aus heutiger schlussfolgernder Sicht notwendig, um zukünftig weitere terminologische Inkongruenzen und Verwirrungen – auch in Abgrenzung zu tatsächlich klar definierten (Enzephalo-)Myelitiden – zu vermeiden. Wir plädieren, solange keine Evidenz zur Pathogenese besteht, für eine deskriptive Bezeichnung der persistierenden Erschöpfung als „chronic fatigue syndrome“. Bei bislang fehlendem Nachweis einer tatsächlichen Enzephalomyelitis (z. B. mittels MRT-Bildgebung oder neuropathologischem Befund) ist der Begriff „Enzephalomyelitis“ rein suggestiv und daher aus Sicht der Autor:innen nicht gerechtfertigt.

Klinische Betrachtungen

Die US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definieren ME/CFS als komplexe, chronische und beeinträchtigende Multisystemerkrankung mit multiplen pathophysiologischen Veränderungen. Die österreichische ME/CFS-Hilfe schließt sich dieser Definition an (https://cfs-hilfe.at/wp-content/uploads/2022_01-Factsheet-kurz.pdf zuletzt eingesehen am 04.04.2022). Trotz jahrzehntelanger Forschung sind die von der CDC beschriebenen pathophysiologischen Veränderungen nicht in einer Weise reproduzierbar bzw. von „pathophysiologischen Veränderungen“ bei Gesunden abgrenzbar, dass es zu der Entwicklung und Anerkennung eines Biomarkers gekommen wäre, – ein Umstand den die Erkrankung mit psychiatrischen Erkrankungen teilt (abgesehen von F00–F09 Diagnosen). Auf die – insbesondere von Selbsthilfegruppen – gewünschte Abgrenzung zu psychiatrischen und psychosomatischen Erkrankungen wird noch eigens an späterer Stelle eingegangen.

Die rezentesten Diagnosekriterien wurden vom US Institute of Medicine [19] veröffentlicht (▣ Infobox 1). Methodische Limitationen dieser Kriterien betreffen das Einbeziehen subjektiver Beschreibungen (Dauer der chronischen Erschöpfung, Intoleranz/Verschlechterung bei körperlicher Anstrengung, nichterholsamer Schlaf) und objektiv messbarer Beeinträchtigungen (kognitive bzw. orthostatische Dysfunktion). Dabei sind die Kriterien bzw. empfohlenen Testmodalitäten zu den kognitiven Beeinträchtigungen unklar, obwohl Defizite in Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Reaktionszeit in neuropsychologischen Untersuchungen [20] gezeigt wurden. Darüber hinaus ist die orthostatische Intoleranz (OI) ein Überbegriff für unterschiedliche Syndrome des autonomen Nervensystems (beispielsweise orthostatische Hypotonie, Reflextachykardie oder posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom [10]). Das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (POTS) wird als Anstieg der Herzfrequenz um über 30 Schläge pro Minute, ohne begleitende Hypotension, mit Symptomen wie „Schwindel“, „brain fog“, Palpitationen, Tremor, generalisierte Schwäche, Verschwommensehen, Belastungsintoleranz oder Fatigue in einem Stehversuch von 10 min definiert [66]. Die Diagnose kann, bei seit 3 bis 6 Monaten anhaltenden Symptomen, anhand dieser Kriterien im Rahmen einer Kipptischuntersuchung, aber auch niederschwellig im Rahmen eines standardisierten medizinischen Stehversuchs gestellt werden [11]. Im Rahmen einer kleinen Studie an POTS-Patient:innen erfüllten 64 % die klinischen Kriterien eines CFS und 93 % der Patient:innen berichteten Fatigue-Symptome, orthostatische Intoleranz, Palpitationen, Schwindel, Tagesmüdigkeit und gastrointestinale Störungen [51]. Eine rezente Studie vermutet Angstkonditionierung für die aufrechte Haltung als Pathophysiologie von POTS. Patient:innen mit POTS hatten einen höheren antizipatorischen Herzratenanstieg, schon bevor sie in die 70°-Stellung des Kipptisches gebracht wurden. Somatische Vigilanz und Katecholaminanstieg während der aufrechten Haltung waren Prädiktoren für den Herzratenanstieg und die Hyperventilation. Diese Ergebnisse wurden als Hinweise für einen psychogenen bzw.

funktionellen Ursprung des Syndroms gedeutet [49]. Kritisch zu hinterfragen bei dieser Studie sind folgende Punkte: erstens stellt sich die Frage, ob die in den 30s auftretende Tachykardie zwischen akustischer Warnung und tatsächlichem Aufrichten eine hinreichende Erklärung sind für eine tatsächlich 10 min anhaltende erhöhte Herzrate während des Kippens, zweitens sind 28 Patient:innen als Stichprobe für generelle Aussagen ungenügend und es gibt (noch) keine replizierten Daten diesbezüglich. Vergleichbar, wenn auch anders in der Reizsetzung, ist eine ältere Studie, die versuchte Patient:innen nach einer Messung mit Unterdruckhose mit einem Stroop-Test mental zu stressen und hier fanden sich keine Unterschiede zwischen POTS-Patient:innen und gesunden Kontrollen (allerdings in einer noch kleineren Stichprobe; [42]).

In dem rezentesten systematischen Verzeichnis der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-11) findet sich die Diagnose postvirales Fatigue-Syndrom (8E49) unter den neurologischen Erkrankungen und inkludiert das chronische Fatigue-Syndrom und myalgische Enzephalomyelitis. Diese Diagnose kann nicht gestellt werden, sollte es sich um Fatigue (MG22) handeln, die wiederum Lethargie und eine generelle physische Verschlechterung inkludiert [78]. Die zahlreichen Differenzialdiagnosen (neurologischer, psychiatrischer und internistischer Genese), die bei Fatigue (MG22) als exkludierende Diagnosen angeführt werden, werden bei postviralem Fatigue-Syndrom interessanterweise nicht angeführt.

Die aktuellen National Institute for Health and Care Excellence (NICE)-Guidelines [1] zu Diagnose und Management von ME/CFS empfehlen ME/CFS bei Erfüllung der o.g. Kriterien (allerdings schon nach 3 Monaten) zu suspezieren, aber die Diagnosestellung ME/CFS-Expert:innen zu überlassen [68]. Im Gegensatz zur früheren NICE-Veröffentlichung [6] sind nun in den neuen Richtlinien keine Interventionen mit kognitiver Verhaltenstherapie („cognitive behavioral therapy“, CBT) und stufenweiser Aktivierung („graded exercise therapy“, GET) mehr empfohlen. Obwohl sogar ein Cochrane-Review eine Verbesserung der

Fatigue durch CBT und GET zeigte [37], bestand aber seitens der Patient:innen der Vorwurf, dass diese Behandlungen nachteilig wären [67]. Trotz der Übernahme dieser Empfehlung durch die Mayo Clinic und der CDC [8] werden diese auch kritisch gesehen [22].

Die pathophysiologischen Grundlagen des ME/CFS werden kontrovers diskutiert. Die bis dato unbestätigte Hypothese hierzu geht von einer überschießenden Autoimmunantwort nach einer (oft stummen) viralen Infektion aus [46]. Insbesondere die humanen Herpesviren wie Epstein-Barr-Virus bzw. deren Reaktivierung wurden oft verdächtigt, am Anfang der ME/CFS-Erkrankung zu stehen [5] und eine chronisch inflammatorische Antwort zu generieren. Wie bei allen pathophysiologischen Hypothesen zu ME/CFS finden sich einige Studien mit immunologischen Auffälligkeiten (beispielhaft: reduzierte zytotoxische NK-Aktivität, erhöhte Interleukin-10-Werte), die aber in nachfolgenden Studien nicht repliziert werden konnten [57]. Im Serum von ME/CFS-Patient:innen wurden gegenüber gesunden Kontrollen höhere G-Protein-gekoppelte Rezeptorautoantikörper (M3-, M4- und β 2-Autoantikörper), die eine Dysregulation nachgeschalteter anticholinergischer und adrenerger Signalwege bedingen, gefunden. Der Unterschied in den oben genannten Autoantikörpern war signifikant (im Gegensatz zu den ebenfalls getesteten M1-, M2-, M5- und β 1-Autoantikörpern), aber für die Verwendung als diagnostischen Marker nicht umsetzbar, da zu viele gesunde Kontrollen ebenfalls sehr hohe Werte im ELISA zeigten [39]. Andere Erklärungsmodelle spekulieren über metabolische, mitochondriale, hämodynamische und selbst bildgebende Unterschiede zwischen ME/CFS-Patient:innen gegenüber Gesunden, wobei die tatsächliche Evidenz aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität dieser Befunde und dem Fehlen einer biologischen nachweisbaren Methode limitiert ist [36]. Ebenso konnte die Überlegung einer autoimmunogenen Genese nicht bewiesen werden. Bei den verschiedenen Antikörpern (z. B. M3-, M4- und β 2-Autoantikörper), die bei ME/CFS getestet wurden, konnte keine klinische Relevanz gezeigt werden. Für weitere Überlegungen verweisen wir

diesbezüglich auf eine rezente Übersichtsarbeit von Muller et al. [46].

ME/CFS und neurologische Beschwerden nach Infektion mit SARS-CoV 2 im Vergleich

Die Diskussion rund um ME/CFS hat jetzt nicht zuletzt aufgrund der rezent aufgetretenen Post-COVID/Long-COVID-Symptome wieder an Aktualität gewonnen. Die S1-Guidelines der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) [35] sowie die NICE-Guidelines [59] orientieren sich an folgender Definition: Bei anhaltenden Beschwerden jenseits einer Zeitspanne von 4 Wochen ab Infektion handelt es sich um Long-COVID oder postakute Folgen von COVID-19. Beim Auftreten innerhalb von 12 Wochen nach Infektion und Persistenz von mindestens 2 Monaten werden diese Beschwerden laut World Health Organization (WHO) als Post-COVID-19-Syndrom bezeichnet [77]. Fraglich bleibt, ob dieser Syndrombegriff der Vielzahl und auch der Variabilität der Symptome und auch potenziellen Differenzialdiagnosen gerecht wird [4]. Die epidemiologischen Zahlen klaffen weit auseinander: In einer App-basierten Studie berichteten von 4182 SARS-CoV-2-Infizierten lediglich 13,3% von anhaltender Fatigue, Kopfschmerzen, Dyspnoe und Geruchsverlust 28 Tage nach Infektion und nach 12 Wochen nur mehr 2,3% [64]. In einer anderen Studie mit 938 Teilnehmer:innen antworteten 46%, dass sie nach 1,5 bis 6 Monaten (Mittelwert 117,5 Tage) nach Infektion noch immer unter Fatigue leiden würden [61]. Vermeintliche Gemeinsamkeiten zwischen Post-COVID- und ME/CFS-Symptomen sind zum einen die Fatigue bzw. die Belastungsintoleranz und die subjektiven kognitiven Beeinträchtigungen, aber weder Kopfschmerzen noch Geruchsverlust sind in den Diagnosekriterien von ME/CFS enthalten. Inwieweit Patient:innen nach COVID-Infektion häufiger orthostatische Dysfunktion als die Normalbevölkerung entwickeln, ist, trotz mehrere Berichte, noch ungeklärt [14]. Die Pathophysiologie der neurologischen Post-COVID-Symptome ist bislang ungeklärt, unter anderem wird diskutiert, ob SARS-CoV-2 ein neurotropes Virus sei. Hinweise darauf wären

einzelne histologische Fallberichte, die das Virus in neuronalen Endothelzellen nachweisen [53], allerdings wurde nie ein aktives sich tatsächlich replizierendes Virus gefunden. In einer prospektiven Studie wurden 40 Patient:innen mit neurologischen Symptomen während und nach der SARS-CoV-2-Infektion lumbalpunktiert. Im Liquor fanden sich keine Hinweise auf eine aktive Infektion des Zentralnervensystems, bei 5 Patient:innen konnte das Virus per PCR nachgewiesen werden, allerdings mit sehr niedrigen Werten [58]. Neuropsychologische Studien zeigen eine Diskrepanz zwischen den wahrgenommenen kognitiven Einschränkungen und den Resultaten in den normierten neuropsychologischen Tests, aber Assoziationen zwischen hohen Werten in Angst- und Depressionsfragebögen und grenzwertig unterdurchschnittlichen Ergebnissen in den kognitiven Testungen [69, 75, 76]. Werden die von Patient:innen geschilderten Beschwerden strukturiert aufgearbeitet, so lassen sich bei der Mehrheit keine neurologisch objektivierbaren Symptome finden (85,5%) und bei einer geringeren Prozentzahl an Patient:innen tatsächlich neurologische Symptome, die aber etablierten neurologischen Diagnosen zuordenbar ist [80]. In dieser prospektiven Kohortenstudie von Fleischer et al. konnte auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fatigue und Konzentrationsschwierigkeiten mit vorbekannten psychiatrischen Erkrankungen dargestellt werden [80]. Während mittlerweile fast sämtliche ME/CFS-Richtlinien vermeiden, psychische, psychosomatische und psychiatrische Aspekte zu erwähnen, findet sich in den Empfehlungen der S1 ein Kapitel mit psychischen Post-COVID-Komponenten und in den allgemeinmedizinischen Empfehlungen die Aufforderung, eine psychosomatische Grundversorgung anzubieten [35]. Longitudinale Studien mit höherer Fallzahl an Proband:innen, normierten neuropsychologischen Testungen und zerebralen MRT-Kontrollen werden notwendig sein, um systematisch und evidenzbasiert die von den Patient:innen geschilderten Beschwerden schlussendlich korrekt zu definieren und klassifizieren.

Psychosomatische Sichtweise

Während die Debatte, ob ME/CFS eine primär physische oder psychische Erkrankung ist, fast vollkommen aus dem wissenschaftlichen Diskurs verschwunden ist, betonen Selbsthilfegruppen, dass ME/CFS mit zumindest nicht unerheblicher psychischer (Mit-)Komponente (fehl-)wahrgenommen wird. Internationale Gremien (ICD-10, NICE-Guidelines [68], Mayo Clinic [8]) haben sich klar positioniert, lassen aber eine breitere patient:innenspezifische Herangehensweise nicht zu. Eine somatoforme Störung wird diagnostiziert, wenn physische Symptome medizinisch nicht oder nicht in ihrer präsentierten Intensität erklärbar sind. Die Positionierung von ME/CFS als eigenständige Diagnose im ICD-10 und die ungenauen, einzig auf Anamnese basierenden Diagnosekriterien machen es praktisch unmöglich, bei chronischer Fatigue eine somatoforme Störung statt ME/CFS zu diagnostizieren.

In einer deutschen Arbeit untersuchen Forscher:innen die Prävalenz chronischer Fatigue (operationalisiert anhand eines Cut-off-Scores für Fatigue und >6 Monate andauernd – damit zwar ähnlich, aber nicht vollkommen den ME/CFS-Kriterien entsprechend) und somatoformer Störungen (operationalisiert anhand von zwei Fragebögen) in der Allgemeinbevölkerung. Die chronische Fatigue und somatoforme Störungen traten in einer Überlappung von 72% auf [41]. Während in den letzten beiden Jahrzehnten ein Meinungswandel zu beobachten war, wurde ME/CFS um und vor dem Jahr 2000 in Übersichtsarbeiten oft unter somatoformen Störungen eingereiht. Die starke Überlappung verschiedener medizinisch unerklärter physischer Beschwerden ist gut dokumentiert: Die spezifischen Statistiken und Zusammenhänge variieren, heben sich jedoch signifikant von der Feldprävalenz der einzelnen Erkrankungen (unter anderem ME/CFS, Reizdarmsyndrom, Fibromyalgie und temporomandibuläre Dysfunktion) ab [2]. 1970, ca. 15 Jahre nach dem Ausbruch im Royal Free Hospital, argumentierten zwei Psychiater nach einer retrospektiven Analyse der Aufzeichnungen der Patient:innen, dass es sich dabei um eine „Massenhysterie“ gehandelt haben muss [44]. In ihrer Ar-

gumentation beziehen sie sich vor allem darauf, dass in den Untersuchungen weder Biomarker noch Erregerquellen gefunden worden seien, dass es sich bei den Patient:innen vor allem um Frauen handle und schließlich, dass die Beschwerden der Patient:innen nicht in Relation zu dem niedrigen Fieber stünden. Sie schlagen in weiterer Folge vor, die damalige Erkrankung und auch ME/CFS in „Myalgia nervosa“ umzubenennen und unter den funktionellen Erkrankungen einzureihen [43].

Grundsätzlich wird es immer psychoanalytische Theorien zu Erkrankungen mit unklarer Genese (beispielhaft: Fibromyalgie und Reizdarmsyndrom) geben [55]. Aus psychodynamischer Sicht ist die von Freud untersuchte und behandelte Neurasthenie in diesem Sinn von Bedeutung. Insofern wird ME/CFS von Vertreter:innen der Psychoanalyse heute dem psychosomatischen Formenkreis zugeordnet [12].

In einem Fallbericht mit zwei ME/CFS-Patient:innen von 1994 schlussfolgerten die Analytiker:innen nach 18 Monaten Therapie in einem hochfrequenten Setting (mit 2 bis 3 Sitzungen pro Woche), dass die Schwierigkeiten aus einem Mangel an Internalisierung selbstregulierender Strukturen in einer frühen Beziehung zur Bezugsperson entstammen [65]. Den Ausbruch der Erkrankung im Erwachsenenalter bringen die Autor:innen mit einem Bruch einer dafür kompensierenden Beziehung in Zusammenhang. Des Weiteren bemerkten sie, dass die beiden Patient:innen im Verlauf der Behandlung Schwierigkeiten hatten, Affekte zu identifizieren, zu benennen und zu regulieren, und über einen langen Zeitraum der Behandlung körperliche Beschwerden benutzt wurden, um Affekte auszudrücken [65]. In einer rezent erschienenen Metaanalyse mit 17 randomisiert-kontrollierten Studien zu psychodynamischen Kurzzeittherapie bei funktionalen somatischen Symptomen fanden die Autor:innen eine mäßige bis starke Besserung der somatischen Symptome; allerdings gibt es keine Ergebnisse spezifisch für ME/CFS [3]. Eine gute Datenlage existiert bezüglich der psychiatrischen Komorbiditäten bei ME/CFS-Patient:innen: die Rate liegt bei ME/CFS-Patient:innen: die Rate liegt zwischen ca. 45% [40, 48] und 70% [47, 71]. Von Seite der Patient:innen wird hin-

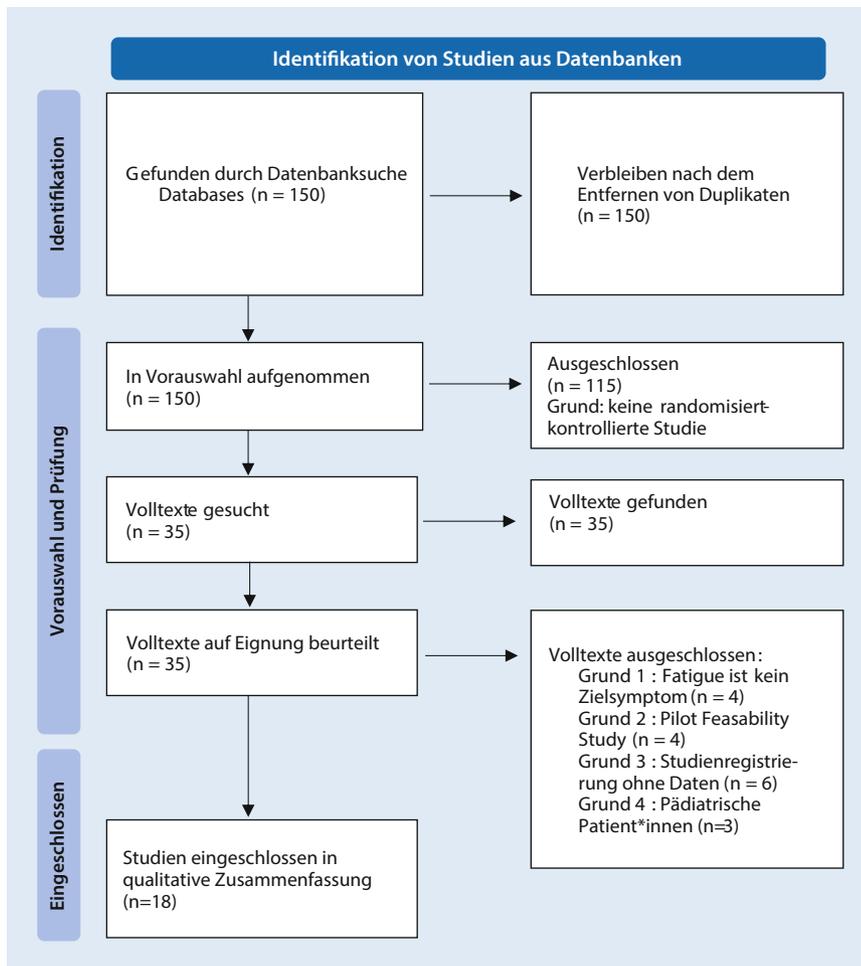


Abb. 1 ▲ Flussdiagramm zur Auswahl der randomisiert-kontrollierten Studien

gegen argumentiert, dass psychiatrische Komorbiditäten als Reaktion auf die belastende Erkrankung entstünden. Dieser Hypothese setzt eine Arbeit aus London überraschende Daten aus dem Geburtskohortenregister entgegen, indem sie die Hypothese aufstellten, dass ME/CFS-Patient:innen bereits vor dem Beginn der Symptome erhöhte Raten an psychiatrischen Erkrankungen hatten. Insbesondere Depression und Angst gingen den Fatigue-Symptomen voraus und auch der Schweregrad der psychiatrischen Erkrankung schien vorherzusagen, ob eine ME/CFS-Diagnose im Laufe des Lebens gestellt wird [30].

In 2 Studien der Universitäten Leuven und Antwerpen wurden verschiedene Kohorten (ME/CFS-Patient:innen, psychiatrische Patient:innen und gesunde Kontrollen) in Bezug auf Persönlichkeitsstörungen untersucht. Hierbei zeigte sich bei

beiden Studien eine mit gesunden Kontrollen vergleichbare Rate an Persönlichkeitsstörungen in der Kohorte der ME/CFS-Patient:innen (ca. 13 bzw. 16%) und eine signifikant höhere Rate an Persönlichkeitsstörungen in der Kohorte der psychiatrischen Patient:innen (> 50%; [21, 34]). Zusammenfassend besteht, basierend auf der aktuellen Datenlage, eine offensichtliche Assoziation zwischen ME/CFS mit sowohl psychiatrischen Krankheitsbildern als auch somatoformen Störungen. Die Richtung dieser Assoziation ist noch nicht endgültig geklärt, wenn es auch Hinweise darauf gibt, dass psychiatrische Erkrankungen den ME/CFS-Symptomen bereits vorausgehen.

Randomisiert-kontrollierte Studien zur Behandlung von ME/CFS

PubMed wurde systematisch und ohne zeitliche Beschränkung nach allen randomisiert-kontrollierten Studien zu ME/CFS durchsucht. Das Flussdiagramm (Abb. 1) gibt einen Überblick über die eingeschlossenen Studien.

In einer Phase-III-Studie aus den USA mit insgesamt 234 ME/CFS-Patient:innen zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine signifikante Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit in einem objektiven Test am Laufband, nachdem sie über einen Zeitraum von 40 Wochen 400 mg Rintatolimod (selektiver Agonist des Tolllike-Rezeptors 3) 2-mal wöchentlich intravenös erhalten hatten [62].

Insgesamt gibt es nach einer Fallserie [24] 3 Studien [23, 25, 26] zur Behandlung von ME/CFS-Patient:innen mit dem monoklonalen B-Zellen-depletierenden Antikörper Rituximab. In einer ersten doppelblinden Studie mit 30 Studienteilnehmer:innen zeigte sich 25 Wochen nach Behandlung eine signifikante Verbesserung in einem Selbsteinschätzungsfragebogen zu Fatigue-assoziierten Symptomen in der Kontrollgruppe [23]. Eine nachfolgende offene Studie mit 29 ME/CFS-Patient:innen zeigte bei 18 Patient:innen ein klinisches Ansprechen in einem Selbsteinschätzungsfragebogen [26]. Die letzte Studie derselben Autor:innen zeigte bei 151 Patient:innen hingegen keinen signifikanten Unterschied im Ansprechen (klinische Besserung der Fatigue-Symptome laut Selbsteinschätzungsfragebogen, Short form 36 Physical Form, gezählten Schritten und Fatigue Severity Scale) auf die Gabe von Rituximab (500 mg/m² und dann 500 mg Fixdosis) insgesamt 6-mal über einen Zeitraum von 12 Monaten verglichen mit der Placebogruppe [25].

Ähnlich widersprüchlich sind die Ergebnisse zu intravenösen Immunglobulinen (IVIg). Die erste doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie aus dem Jahr 1990 vermerkte ein positives Ansprechen jener Patient:innen, die 2 g/kg IVIg erhalten hatten [38]. Limitationen dieser Studie waren die niedrige Fallzahl von 49 Patient:innen, zum anderen die Definition des Endpunktes des positiven Ansprechens. Zeitgleich

führte eine andere Forschungsgruppe eine placebokontrollierte Studie mit monatlich verabreichten IVIg (1 g/kg) bei 28 Patient:innen durch und fand nach 6 Monaten keine klinische Verbesserung [54]. Auch die dritte placebokontrollierte Studie, in der 73 Patient:innen IVIg in verschiedener Dosierungen (0,5 g/kg, 1 g/kg, 2 g/kg) und 26 Patient:innen Placebo erhielten, fand keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Leistungen im Karnofsky-Index bzw. den Ergebnissen der Fragebögen zu Lebensqualität, Aktivität und Stimmung zwischen Placebo und Wirkstoff [72].

Eine Studie mit Valganciclovir 900 mg 2-mal täglich für 21 Tage, gefolgt von 90 mg einmal täglich für 6 Monate zeigte subjektive Verbesserungen über die Dauer von 9 Monaten in Fatigue-Fragebögen und kognitiver Leistungseinschätzung bei 30 ME/CFS-Patient:innen mit positiven Epstein-Barr virus (EBV)- und Humanes Herpesvirus 6 (HHV-6)-IgG-Titern [45].

Weitere zahlreiche Studien mit Nahrungsmittelergänzungsmitteln bzw. bereits etablierten, pharmakologisch wirksamen, aber nebenwirkungsarmen Substanzen wurden publiziert. In einer spanischen Studie bekamen 50 ME/CFS-Patient:innen entweder 1 mg Melatonin und 10 mg Zink oder Placebo für bis zu 16 Wochen und zeigten keine signifikante Verbesserung im primären Endpunkt (Fatigue-Score) [17]. In einer anderen Studie wurde entweder 200 mg orales Koenzym Q10 und 10 mg Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid-Hydrid (NADH) oder Placebo verabreicht. Nach 8 Wochen Behandlung zeigte sich weder in den Fatigue- noch in den Schlaffragebögen ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo, einzig die subjektive Schlaffeffizienz verbesserte sich in der Kontrollgruppe nach 8 Wochen Behandlung [16]. In einer japanischen doppelblinden Studie wurde über einen Zeitraum von 12 Wochen Ubiquinol-10 verabreicht. Eine signifikante Verbesserung zeigte sich für die objektiven Endpunkte (korrekte Antwortrate bei arithmetischen Aufgaben, nächtliches Erwachen und die Herzratenvariabilität), jedoch nicht für die subjektiven (Fatigue- und Depressionsfragebogen; [27]). Eine offene Studie aus den Niederlanden untersuchte den Effekt von Acetylcarnitin und Propionylcarnitin

auf Fatigue (mittels Fragebogen) und Konzentrationsfähigkeit (mittels computerbasiertem Test). Die Fragestellung war, ob sich Acetylcarnitin positiv auf die Konzentration und Propionylcarnitin positiv auf die physische Leistungsfähigkeit auswirken würde, während eine Kombination beider Wirkstoffe beide Endpunkte positiv beeinflussen würde. Die Einzelwirkung nach 24 Wochen Therapie bestätigte sich, nicht jedoch die kombinierte Therapie [70]. Eine kleine Cross-over-Studie mit akutem Tryptophanabbau (experimentelle Methode, die mittels oral appliziertem L-Tryptophan-defizientem Aminosäuregemisch die Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin im Gehirn verringert) vs. Placebo brachte keinen signifikanten Unterschied in Fatigue, Stimmung und Konzentrationsfähigkeit [60]. Zwei weitere Studien stammen aus den Jahren 1990 und 1999: In der ersten Studie (doppelblind und placebokontrolliert) wurde 63 Patient:innen mit der Diagnose „postvirales Fatigue-Syndrom“ (Patient:innen, die seit mindestens einem Jahr, aber maximal seit 3 Jahren nach einer viralen Infektion mit Fieber unter belastungsabhängiger Fatigue, Konzentrationsschwierigkeiten und Muskelschmerzen litten) eine Mischung aus essenziellen Fettsäuren für 3 Monate verabreicht. Nach einem, aber auch nach 3 Monaten wurde ein signifikanter Vorteil der Behandlungsgruppe gezeigt, gemessen an Symptomen wie Fatigue, Schwindel, Konzentrationsfähigkeit anhand einer 3-Punkte-Skala [9]. Weder die Anzahl der Proband:innen wäre ausreichend, um eine Aussage über die Effektivität der Behandlung zu treffen, noch ist das Messinstrument ausreichend reliabel. Die Studie wurde 9 Jahren später anhand der Oxford-Diagnosekriterien (die aktuell selbst in der Kritik stehen, zu überdiagnostizieren [7]) wiederholt. Dabei wurde dieselbe 3-Punkte-Skala für körperliche Symptome, dieselbe Mischung aus essenziellen Fettsäuren in derselben Dosierung verwendet, aber die Ergebnisse konnten nicht repliziert werden [73].

Als Fazit zu den bislang publizierten pharmakologischen Studien bei ME/CFS ist die fehlende Replizierbarkeit der Ergebnisse zu konstatieren, was zumindest teilweise auf unterschiedliche Studiendesigns, unterschiedliche Outcomeparame-

ter und nicht standardisierte Testungen zurückzuführen ist. Schlussendlich muss bei bislang ungenügender pathophysiologischer Grundlage und bei fehlendem Ansprechen auf Immuntherapien die Grundlage einer Autoimmunhypothese infrage gestellt werden.

Nichtpharmakologische Studien

Es gibt zahlreiche Studien mit positiven Ergebnissen für CBT [29, 32, 33, 50], inklusive der viel zitierten und auch viel kritisierten PACE-Studie. Diese Studie mit 641 Studienteilnehmer:innen untersuchte über einen Zeitraum von 8 Jahren, wie sich Pacing (das Beachten individueller Belastungsgrenzen), stufenweise Aktivierung (GET) oder CBT randomisiert auf den Chalder Fatigue Score (Fragebogen) und die körperliche Funktionsfähigkeit im Short-Form-(36)-Gesundheitsfragebogen auswirken. Im Vergleich zur herkömmlichen Behandlung zeigten sich nach einem Jahr signifikante Verbesserungen in beiden Fragebögen für CBT und GET [74]. In einer interessanten Mediatoranalyse stellten sich angstvermeidende Überzeugungen als mediiender Faktor für das Ansprechen der Patient:innen auf GET und CBT heraus. Vereinfacht ausgedrückt, sprachen jene Patient:innen auf die Therapie (insbesondere GET) an, wenn sie ihre angstvermeidenden Überzeugungen bezüglich körperlicher Aktivierung ändern konnten [18]. Kritikpunkte an der PACE-Studie sind unter anderem eine unzureichende Definition von Genesung bei ME/CFS, eine unzureichende statistische Korrektur bei multiplem Testen und subjektive primäre Endpunkte bei fehlender Verblindung sowie suggestive Passagen in den Manualen [79]. Letztendlich ist die PACE-Studie aber die randomisierte kontrollierte Studie mit den meisten Studienteilnehmer:innen mit longitudinalen Charakter bzw. Follow-up-Testungen über bis zu 8 Jahren und zeigt signifikante Verbesserungen in Fatigue und körperlicher Funktionsfähigkeit bei Therapie mit CBT und GET.

Tab. 1 Empfohlene Diagnostik bei Verdacht auf ME/CFS und sog. „red flags“, also Hinweise auf eine abzuklärende Grunderkrankung, die zu einer sekundären Fatigue führen

Diagnostik	„Red flags“
Neurologischer Status	Fokal neurologische Defizite
Anamnese und internistischer Status	Lymphadenopathie, ungewollter Gewichtsverlust
Polysomnographie	Schlafapnoe, Restless-Legs-Syndrom, REM-Schlafstörung
Neuropsychologische Testung	Depressive Symptome, Angststörungen, demenztypische Befunde
Labor inkl. BZ, HbA1C, Schilddrüsenwerte, Muskelblut, AChR-Ak, ANA, Ferritin	Auffällige Laborbefunde
cMRT und spinales MRT (falls indiziert)	MS-typische Läsionen, neurodegenerative Prozesse, Raumforderungen, Vaskulitis
ACTH-Kurztest (internistisch)	Adrenerge Insuffizienz
Lumbalpunktion	Pleozytose, oligoklonale Banden

BZ Blutzucker, *cMRT* cerebrale Magnetresonanztomographie, *AChR-AK* Acetylcholinrezeptor-Antikörper, *ANA* Antinukleäre Antikörper, *ACTH* adrenocorticotropes Hormon, *REM* rapid eye movement, *MS* Multiple Sklerose

Evidenzbasierte Therapie bei ME/CFS

Zwischen der wissenschaftlichen Studienlage und der praktisch-medikamentösen Behandlung von Patient:innen besteht eine deutliche Diskrepanz. Der Umstand, dass es keine FDA- bzw. EMA-approbierte medikamentöse Behandlung für ME/CFS gibt, verleitet ME/CFS-behandelnde Ärzt:innen oft zur Verschreibung von Off-label-Medikamenten. Einzig Rintatolimod ist in Argentinien für mäßige bis schwere Verläufe von ME/CFS zugelassen [63] und wurde aber von der amerikanischen Arzneimittelbehörde erstmals 2009 und dann nochmal 2012 begutachtet und aufgrund fehlender Daten zu Effektivität und Arzneimittelsicherheit nicht zugelassen [15]. Weitere Therapien [23, 26, 38] wurden von verschiedenen Behörden nicht zugelassen, weil diese Studien mit einer geringen Fallzahl mit nachfolgend größeren Kohorten nicht repliziert werden konnten. Trotzdem wird insbesondere IVIg weiterhin off-label verabreicht. Aktuell prüft eine Gruppe der Universität Bergen in Norwegen die Wirksamkeit des Immunsuppressivums Cyclophosphamid bei ME/CFS. Zuletzt zeigte sich in einer nichtplacebokontrollierten Phase-II-Studie ein Ansprechen bei mehr als der Hälfte der Patient:innen (operationalisiert durch Fragebögen und Messung der Schrittzahl der Patient:innen; [56]). Ob diese Ergebnisse einer placebokontrollierten Prüfung standhalten werden oder wie bei

Rituximab und IVIg am Placebovergleich scheitern, wird sich zeigen.

Konklusion

Zusammenfassend handelt es sich bei der Erkrankung ME/CFS, trotz langjähriger Bemühungen Ätiologie und Pathogenese zu identifizieren und objektiv paraklinische Parameter zu finden, weiterhin um eine rein klinische Diagnose, die auf Basis der Anamnese und Einschätzung der Patient:innen gestellt wird. Objektiv messbare kausalitätsbegründete und diagnostische Parameter für die Ärzt:innen fehlen. Ähnlich steht es um das „Post-COVID-Syndrom“ – wie bei ME/CFS fehlen häufig objektivierbare Beschwerden. Die Aufgabe für die behandelnden Ärzt:innen wäre es, (eindeutig behandelbare) Erkrankungen, die den Symptomen zugrunde liegen könnten, rigoros abzuklären (inkl. Orthostase, neuropsychologische Testung, Nervenleitgeschwindigkeit, MRT bei entsprechenden Auffälligkeiten) (siehe **Tab. 1**). Die Schlussfolgerung liegt nahe, dass strengere Diagnosekriterien aus „diplomatischen“ Gründen fehlen, wie auch in den letzten NICE-Guidelines versucht wird, den Wünschen von Patient:innen(-Selbsthilfegruppen) gerecht zu werden. Dabei würden etwa definierte Grenzen bei den Resultaten einer neuropsychologischen Testung die Diagnosestellung erleichtern und auch Patient:innen die gewünschte Legitimation für die geschilderten kognitiven Beeinträchtigungen geben. Eine

sichere und zweifelsfreie Diagnosestellung wirkt sich langfristig auch auf die Qualität und Homogenität der Forschungsergebnisse zur Ätiologie, Pathogenese und kausaler Therapie von ME/CFS aus. Möglicherweise aus Gründen der Stigmatisierung psychiatrischer Erkrankungen, ist die psychosomatische Perspektive (eine naheliegende bei fehlender Objektivierbarkeit der Symptome) fast komplett aus dem wissenschaftlichen und medialen Diskurs über ME/CFS verschwunden. Damit wird den Forscher:innen aber auch die Möglichkeit genommen, randomisiert-kontrollierte Studien zu Physiotherapie (bzw. GET) und Gesprächstherapien durchzuführen, und den Patient:innen die Möglichkeit genommen, Therapien diesbezüglich wahrzunehmen. Denn im Vordergrund und an erster Stelle stehen Menschen, die Beschwerden haben und denen zusteht, dass eine Abklärung, Diagnose und Therapie ihrer Beschwerden nach aktuellem und evidenzbasiertem medizinischem Wissensstand korrekt und nachhaltig erfolgt.

Korrespondenzadresse

Dr. Paulus S. Rommer, MD, MSc
 Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
 paulus.rommer@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Ludwig, E. Olbert, K. Trimmel, S. Seidel, P.S. Rommer, C. Müller, W. Struhal und T. Berger geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor:innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten

Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- [Ng206] NG (2021) Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management
- Aaron LA, Buchwald D (2001) A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med* 134:868–881
- Abbass A, Town J, Holmes H et al (2020) Short-term psychodynamic psychotherapy for functional somatic disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychother Psychosom* 89:363–370
- Akbarialiabad H, Taghbir MH, Abdollahi A et al (2021) Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* 49:1163–1186
- Ariza ME (2021) Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: The human herpesviruses are back! *Biomolecules* 11(2):185
- Baker R, Shaw EJ (2007) Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ* 335:446–448
- Baraniuk JN (2017) Chronic fatigue syndrome prevalence is grossly overestimated using oxford criteria compared to centers for disease control (Fukuda) criteria in a U.S. population study. *Fatigue* 5:215–230
- Bateman L, Bested AC, Bonilla HF et al (2021) Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Essentials of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 96:2861–2878
- Behan PO, Behan WM, Horrobin D (1990) Effect of high doses of essential fatty acids on the postviral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 82:209–216
- Brignole M, Moya A, De Lange FJ et al (2018) 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 39:1883–1948
- Brignole M, Moya A, De Lange FJ et al (2018) Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J* 39:e43–e80
- Bronstein C (2011) On psychosomatics: the search for meaning. *Int J Psychoanal* 92:173–195
- Brown MM, Bell DS, Jason LA et al (2012) Understanding long-term outcomes of chronic fatigue syndrome. *J Clin Psychol* 68:1028–1035
- Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA et al (2022) Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: A prospective multidomain observational study. *J Neurol* 269:587–596
- Castro-Marrero J, Saez-Francas N, Santillo D et al (2017) Treatment and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: All roads lead to Rome. *Br J Pharmacol* 174:345–369
- Castro-Marrero J, Segundo MJ, Lacasa Metal (2021) Effect of dietary coenzyme Q10 plus NADH supplementation on fatigue perception and health-related quality of life in individuals with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients* 13(8):2658
- Castro-Marrero J, Zaragoza MC, Lopez-Vilchez I et al (2021) Effect of melatonin plus zinc supplementation on fatigue perception in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Antioxidants (Basel)* 10(7):1010
- Chalder T, Goldsmith KA, White PD et al (2015) Rehabilitative therapies for chronic fatigue syndrome: A secondary mediation analysis of the PACE trial. *Lancet Psychiatry* 2(2):141–152
- Clayton EW (2015) Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA* 313:1101–1102
- Cockshell SJ, Mathias JL (2010) Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med* 40:1253–1267
- Courjaret J, Schotte CK, Wijnants H et al (2009) Chronic fatigue syndrome and DSM-IV personality disorders. *J Psychosom Res* 66:13–20
- Flottorp SA, Brurberg KG, Fink P et al (2022) New NICE guideline on chronic fatigue syndrome: more ideology than science? *Lancet* 399:611–613
- Fluge O, Bruland O, Risa K et al (2011) Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 6:e26358
- Fluge O, Mella O (2009) Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurol* 9:28
- Fluge O, Rekeland IG, Lien K et al (2019) B-lymphocyte depletion in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 170:585–593
- Fluge O, Risa K, Lunde S et al (2015) B-lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS ONE* 10:e129898
- Fukuda S, Nojima J, Kajimoto O et al (2016) Ubiquinol-10 supplementation improves autonomic nervous function and cognitive function in chronic fatigue syndrome. *Biofactors* 42:431–440
- Geffen D (1957) An outbreak of encephalomyelitis in the Royal Free Hospital Group, 1955. *Public Health* 71:13–24
- Gotaas ME, Stiles TC, Bjorngaard JH et al (2021) Cognitive behavioral therapy improves physical function and fatigue in mild and moderate chronic fatigue syndrome: A consecutive randomized controlled trial of standard and short interventions. *Front Psychiatry* 12:580924
- Harvey SB, Wadsworth M, Wessely S et al (2008) The relationship between prior psychiatric disorder and chronic fatigue: Evidence from a national birth cohort study. *Psychol Med* 38:933–940
- Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM et al (1988) Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 108:387–389
- Janse A, Nikolaus S, Wiborg JF et al (2017) Long-term follow-up after cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 97:45–51
- Janse A, Worm-Smeitink M, Bleijenberg G et al (2018) Efficacy of web-based cognitive-behavioural therapy for chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 212:112–118
- Kempke S, Van Den Eede F, Schotte C et al (2013) Prevalence of DSM-IV personality disorders in patients with chronic fatigue syndrome: a controlled study. *Int J Behav Med* 20:219–228
- Koczulla AR, Ankermann T, Behrends U, Berlit P, Böing S, Brinkmann F, Franke C, Glöckl RGC, Hummel T, Kronsbein J, Maibaum T, Peters EMJ, Pfeifer M, Platz T, Pletz M, Pongratz G, Powitz F, Rabe KF, Scheibenbogen C, Stallmach A, Stegbauer M, Wagner HO, Waller C, Wirtz H, Zeiher A, Zwirk R (2021) S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID. AWMF Online
- Komaroff AL (2019) Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. *JAMA* 322:499–500
- Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J et al (2016) Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 12:CD3200
- Lloyd A, Hickie I, Wakefield D et al (1990) A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin therapy in patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 89:561–568
- Loebel M, Grabowski P, Heidecke H et al (2016) Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 52:32–39
- Mariman A, Delesie L, Tobback E et al (2013) Undiagnosed and comorbid disorders in patients with presumed chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 75:491–496
- Martin A, Chalder T, Rief W et al (2007) The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: a general population survey. *J Psychosom Res* 63:147–156
- Masaki S, Eisenach JH, Johnson CP et al (2007) Excessive heart rate response to orthostatic stress in postural tachycardia syndrome is not caused by anxiety. *J Appl Physiol* 102:896–903
- Mcevedy CP, Beard AW (1970) Concept of benign myalgic encephalomyelitis. *Br Med J* 1:11–15
- Mcevedy CP, Beard AW (1970) Royal Free epidemic of 1955: a reconsideration. *Br Med J* 1:7–11
- Montoya JG, Kogelnik AM, Bhangoo M et al (2013) Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* 85:2101–2109
- Muller AE, Tveito K, Bakken IJ et al (2020) Potential causal factors of CFS/ME: a concise and systematic scoping review of factors researched. *J Transl Med* 18:484
- Natelson BH, Lin JS, Lange G et al (2019) The effect of comorbid medical and psychiatric diagnoses on chronic fatigue syndrome. *Ann Med* 51:371–378
- Nater UM, Lin JM, Maloney EM et al (2009) Psychiatric comorbidity in persons with chronic fatigue syndrome identified from the Georgia population. *Psychosom Med* 71:557–565
- Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Martinez J et al (2022) Fear conditioning as a pathogenic mechanism in the postural tachycardia syndrome. *Brain* 145(11):3763–3769
- O'dowd H, Gladwell P, Rogers CA et al (2006) Cognitive behavioural therapy in chronic fatigue syndrome: a randomised controlled trial of an outpatient group programme. *Health Technol Assess* 10:1–121
- Okamoto LE, Raj SR, Peltier A et al (2012) Neurohumoral and haemodynamic profile in postural tachycardia and chronic fatigue syndromes. *Clin Sci (Lond)* 122:183–192
- Owe JF, Naess H, Gjerde IO et al (2016) Investigation of suspected chronic fatigue syndrome/

- myalgic encephalopathy. *Tidsskr Nor Laegeforen* 136:227–232
53. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al (2020) Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 92:699–702
 54. Peterson PK, Shepard J, Macres M et al (1990) A controlled trial of intravenous immunoglobulin G in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 89:554–560
 55. Pine F (2006) The psychoanalytic dictionary: a position paper on diversity and its unifiers. *J Am Psychoanal Assoc* 54:463–491
 56. Rekeland IG, Fossa A, Lande A et al (2020) Intravenous cyclophosphamide in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study. *Front Med (Lausanne)* 7:162
 57. Ruiz-Pablos M, Paiva B, Montero-Mateo R et al (2021) Epstein-Barr virus and the origin of myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome. *Front Immunol* 12:656797
 58. Schweitzer F, Goeraci Y, Franke C et al (2022) Cerebrospinal fluid analysis post-COVID-19 is not suggestive of persistent central nervous system infection. *Ann Neurol* 91:150–157
 59. Shah W, Hillman T, Playford ED et al (2021) Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 372:n136
 60. Sobczak S, Honig A, Nicolson NA et al (2002) Effects of acute tryptophan depletion on mood and cortisol release in first-degree relatives of type I and type II bipolar patients and healthy matched controls. *Neuropsychopharmacology* 27:834–842
 61. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK et al (2021) Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health* 18(4):2030
 62. Strayer DR, Carter WA, Stouch BC et al (2012) A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 7:e31334
 63. Strayer DR, Young D, Mitchell WM (2020) Effect of disease duration in a randomized phase III trial of rintatolimod, an immune modulator for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 15:e240403
 64. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al (2021) Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27:626–631
 65. Taerk G, Gnam W (1994) A psychodynamic view of the chronic fatigue syndrome. The role of object relations in etiology and treatment. *Gen Hosp Psychiatry* 16:319–325
 66. Thijs RD, Brignole M, Falup-Pecurariu C et al (2021) Recommendations for tilt table testing and other provocative cardiovascular autonomic tests in conditions that may cause transient loss of consciousness: Consensus statement of the European Federation of Autonomic Societies (EFAS) endorsed by the American Autonomic Society (AAS) and the European Academy of Neurology (EAN). *Auton Neurosci* 233:102792
 67. Torjesen I (2020) NICE backtracks on graded exercise therapy and CBT in draft revision to CFS guidance. *BMJ* 371:m4356
 68. Turner-Stokes L, Wade DT (2020) Updated NICE guidance on chronic fatigue syndrome. *BMJ* 371:m4774
 69. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY et al (2021) A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: Implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry* 34:420–433
 70. Vermeulen RC, Scholte HR (2004) Exploratory open label, randomized study of acetyl- and

Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an overview of current evidence

Over the past 5 years both media and scientific interest has surged regarding the disorder myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome (ME/CFS), not least because of the clinically similar manifestation in long COVID or post-COVID. In this review we discuss the process of clinical diagnosis and randomized controlled therapeutic studies on ME/CFS, and the similarities or differences to long COVID and post-COVID. So far, neither clear pathophysiologically causal nor therapeutic evidence-based results on ME/CFS have been identified in the many years of scientific research. Given the evident psychiatric comorbidity rates in patients with a diagnosis of ME/CFS, a psychosomatic etiology of this syndrome should be considered. Furthermore, a precise and reliable diagnostic classification based on stricter criteria would benefit both pathophysiological and therapeutic research.

Keywords

Evidence · Post-COVID · Psychosomatic · Randomized-controlled trials · POTS

- propionylcarnitine in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 66:276–282
71. Vincent A, Brimmer DJ, Whipple MO et al (2012) Prevalence, incidence, and classification of chronic fatigue syndrome in Olmsted County, Minnesota, as estimated using the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clin Proc* 87:1145–1152
 72. Vollmer-Conna U, Hickie I, Hadzi-Pavlovic D et al (1997) Intravenous immunoglobulin is ineffective in the treatment of patients with chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 103:38–43
 73. Warren G, Mckendrick M, Peet M (1999) The role of essential fatty acids in chronic fatigue syndrome. A case-controlled study of red-cell membrane essential fatty acids (EFA) and a placebo-controlled treatment study with high dose of EFA. *Acta Neurol Scand* 99:112–116
 74. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL et al (2011) Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet* 377:823–836
 75. Whiteside DM, Basso MR, Naini SM et al (2022) Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection Part 1: Cognitive functioning. *Clin Neuropsychol* 36(4):806–828
 76. Whiteside DM, Naini SM, Basso MR et al (2022) Outcomes in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) at 6 months post-infection part 2: Psychological functioning. *Clin Neuropsychol* 36(4):829–847
 77. WHO (2021) Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. World Health Organization, Genf
 78. WHO (2022) Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme Bd. 11
 79. Wilshire CE, Kindlon T, Courtney R et al (2018) Rethinking the treatment of chronic fatigue syndrome—a reanalysis and evaluation of findings from a recent major trial of graded exercise and CBT. *BMC Psychol* 6:6
 80. Fleischer M, Szepanowski F, Tovar M et al (2022) Post-COVID-19 syndrome is rarely associated with damage of the nervous system: Findings from a prospective observational cohort study in 171 patients. *Neurol Ther* 11(4):1637–1657