

# **Neuroendokrinologie der Chronischen Fatigue (CFS)**

## **Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie**

PD Dr.med. WP Bieger, München

15.5.2009

**CFS** (*Chronic Fatigue Syndrom*), in den USA auch als **CFIDS** (*Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome*) und in England als **ME** (*Myalgic Encephalomyelitis*) bezeichnet, ist eine chronische Erkrankung ungeklärter Pathogenese. Zentrales Symptom ist ein über mindestens 6 Monate andauernder Zustand mehr als 50%iger Einschränkung der physischen und mentalen Leistungsfähigkeit, die durch Schlaf nicht verbessert und durch physische oder mentale Aktivität verstärkt wird, treffend ist der Begriff der „*central Fatigue*“. Weitere Symptome sind: gestörter, nicht erholsamer Schlaf mit Tagesmüdigkeit oder übermäßige Somnolenz; Muskelschmerzen; Konzentrationsschwäche; multiple Gelenkbeschwerden; Kopfschmerzen; Halsschmerzen; Lymphknotenschwellungen; protrahierte Erschöpfung nach physischer Belastung und langsame Erholung. Nebenbefunde bei CFS sind: abdominelle Beschwerden, Alkoholintoleranz, Benommenheit, Übelkeit, chronischer Husten, Kurzatmigkeit, Augen- und Mundtrockenheit, Morgensteifigkeit, nächtliches Schwitzen, Hautirritationen, Tinnitus, Inappetenz, Gewichtsverlust, Arrhythmien.

Vieles weist auf eine enge Verwandtschaft des CFS mit den anderen CMI-Formen wie **Fibromyalgie** (Migräne, Morgensteifigkeit), sensorische Überempfindlichkeitsreaktionen wie **MCS** (Sick-Building Syndrom, ESM, Hyperosmie, Hyperakusis, Tinnitus, etc.) und funktionellen Magen-Darm-Störungen (**Reizdarmsyndrom**) hin.

Beim CFS finden sich als Besonderheit häufig Zeichen der Immunaktivierung und viraler Aktivität, vor allem Hinweise auf reaktivierte EBV-Infektion, gefolgt von HHV6. Die Symptomatik der akuten Verlaufsform des CFS entspricht wesentlich der „*postinfektiösen Fatigue*“.

**Inflammation:** Ein hervorstechendes immunologisches Kriterium des CFS ist die gesteigerte Sekretion proentzündlicher Zytokine, wobei nicht nur Interferon-gamma, sondern nicht selten auch andere proentzündliche Zytokine gefunden werden. Auch beim FMS und bei MCS ist die entzündliche Aktivität erhöht.

Proentzündliche Zytokine wie IFN-gamma, IL-1 $\beta$ , TNF-alpha oder IL-6 haben erheblichen Einfluss auf das Neuroendokriniem. Sie können zentral über neuronale Zytokinrezeptoren die Ausschüttung von CRH und ACTH stimulieren und hormonelle Stressreaktionen über die Hypophyse (ACTH) und die Nebennierenrinde (Cortisol) anstoßen. Zytokine sind für die Entwicklung des sog. „*Sickness Behaviors*“ verantwortlich. Hierzu werden neben der Fatigue subfebrile Temperaturen, Inappetenz, physische Schwäche, Angstreaktionen und depressiven Verstimmungen gerechnet.

Darüber hinaus induzieren inflammatorische Zytokine monoaminerge Defizite, vor allem durch Hemmung der Synthese von Serotonin aus der Aminosäure Tryptophan, indem sie den Tryptophanmetabolismus in Richtung Kynureninsynthese lenkt und die Hydroxylierung zu Serotonin blockieren. Außerdem wird die neurotoxische Aktivität von Glutamat gesteigert und die Bildung oxidativer Radikale (ROS, RNS) erhöht. Bei kurzer Dauer der Entzündungsreaktion ist dies unproblematisch, bei protrahiertem Verlauf kann es allerdings zum manifesten Serotoninmangel kommen. Neben der Fatigue ist die reaktive Depression daher eine häufige Komplikation der entzündlichen Monoamindegradation.

**Neurostress:** Proinflammatorische Zytokine induzieren direkt und indirekt zentrale neurovegetative Reaktionen. Anhaltender Stress kommt umgekehrt als Ursache für die Bildung proentzündlicher Zytokine in Betracht. Akuter Stress und noch mehr chronischer Stress verändern sowohl die Aktivität der HPT-HVL-NNR-Achse als auch der monoaminergen Hirnareale und Neurone. Unter akutem Stress steigen Cortisol und die Monoamine Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Serotonin kurzfristig an. Anhaltender Stress kann sowohl zum Dauer-Hypercortisolismus als auch zu zunehmender Desensibilisierung der HVL-NNR-Achse führen. Die Aktivität der Monoamine fällt unter Dauerstress immer mehr ab, zuerst Serotonin, gefolgt von Adrenalin, Noradrenalin und schließlich auch Dopamin.

Noradrenalin stimuliert über den bekannten NF-kB-Mechanismus (*Nukleärer Transferfaktor kappaB*) der Immunzellen die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Das Ausmaß dieser akuten, durch psychische, mentale, physische oder toxische (Schadstoffe, oxidativer Stress) Stressoren auslösbaren Entzündungsreaktion weist auch bei Gesunden erhebliche Unterschiede auf. Während die Mehrheit einen kurzen, mäßig ausgeprägten Effekt zeigt, reagieren andere mit länger anhaltendem und erheblich stärkerem, parallelem Anstieg von inflammatorischen Zytokinen wie Interferon-gamma, TNF-alpha oder IL-6. Bei CFS ist nicht allein Cortisol sondern auch ACTH erniedrigt. Nicht nur der Ruhewert, auch der stressabhängige Anstieg von ACTH und Cortisol sind geringer als bei Gesunden. Im CRH-Test zeigt sich bei CFS einen verminderte Reaktivität der Hypophyse. Die Ursache für den *Hypocortisolismus* ist

demnach auf hypothalamischer Ebene zu suchen. Zentrale Fatigue zählt zu den Hauptsymptomen des Hypocortisolismus, daneben auch Arthralgien, Myalgien, Schlafstörungen und Depressionen. Die zentrale Fatigue ist auch bei der Fibromyalgie (FMS) mitbestimmend, neben den generalisierten oder Triggerpunkt-assoziierten muskuloskeletalen Schmerzen. Auch Depressionen, Schlafstörungen, kognitive Einbußen sind häufig. Dazu kommt eine äußerst hohe Koinzidenz mit dem Reizdarmsyndrom (ca. 80%). Auch bei der Fibromyalgie findet sich die Unterfunktion der HVL-NNR-Achse mit Hypocortisolismus, Serotonin- und auch Noradrenalinmangel, darüber hinaus allerdings eine Aktivierung neuroinflammatorischer Faktoren wie Substanz P.

Häufiger noch als die Kombination CFS + FMS wird die Kombination von CFS mit MCS (*multiple Chemikalienüberempfindlichkeit; Multiple Chemical Sensitivity*) beschrieben, die bei über 40% liegt (35 – 75%). Nicht selten treten alle drei Syndrome, CFS, FM und MCS, gleichzeitig auf. Bei MCS besteht wie bei FMS ein latenter, unter Belastung manifester Hypocortisolismus mit Unterfunktion der HVL-NNR-Achse. Belastung führt sogar zu einem kurzfristigen Abfall von Cortisol und ACTH. Wie bei der Fibromyalgie sind beim MCS auch andere neuroendokrine Faktoren wie Serotonin und die neuroinflammatorische Substanz P involviert. Die Aktivität des zentralen zellulären Entzündungspromotors NF- $\kappa$ B ist meist massiv erhöht, chemische Reize steigern die Aktivität des proentzündlichen Interferon-gamma.

### **Diagnostische Hinweise**

#### Immunologie

1. Häufigstes immunologisches Zeichen bei CMI, vor allem bei CFS, ist die vermehrte Produktion proentzündlicher Zytokine, wobei nicht nur Interferon-gamma sondern auch Interleukin-10, IL-6, IL-1 $\beta$  oder TNF-alpha erhöht gefunden werden. Proentzündliche Zytokine (IL-1 $\beta$ ) gelten heute als maßgebliche Auslöser der *zentralen Fatigue*.
2. Gelegentlich eingeschränkte Proliferationsfähigkeit der T-Zellen und verminderte NK-Zellzytotoxizität.
3. Zunahme EBV-spezifischer zytotoxischer T-Zellen (CTL) und (Re)Aktivierung von EBV-Genomkomponenten (Antigene, DNA, mRNA) bei CFS.

#### Neuroendokriniem

1. Hypocortisolismus infolge verminderter Aktivität des hypothalamischen CRH-Zentrums oder peripherer Hormonresistenz. Chronischer Stress verändert nachhaltig die Aktivität der Stresshormonachse (CRH-ACTH-Cortisol), ebenso die Balance der monoaminergen Hirnzentren. Während in der akuten Stresssituation Cortisol und die Monoamine Noradrenalin, Adrenalin, Dopamin und Serotonin kurzfristig ansteigen, kann anhaltender Stress zum Dauer-Hypercortisolismus (Majordepression) oder auch zu Desaktivierung der HVL-NNR-Achse und Hypocortisolismus führen. Feststellung durch Bestimmung des Cortisoltagesprofils im Speichel.
2. Serotoninmangel, u.a. infolge gesteigerter entzündlicher Aktivität und Synthesehemmung, meist zusammen mit Noradrenalinabfall; mitverantwortlich für Fatigue, Schlafprobleme, Konzentrationsabfall, Schmerzen, Appetitstörungen, Reizdarm. Außerdem Bestimmung von GABA und Glutamat, vor allem bei FMS. Messung der Neurotransmitter im zweiten Morgenurin.

#### Energiestoffwechsel

Verminderte mitochondriale Energieproduktion (auch als Mitochondriopathie bezeichnet)

1. Gesteigerte entzündliche Stickoxid(NO)- und Oxidantien(ROS)-Produktion: Messung von Nitrotyrosin, Glutathion zellulär, Malondialdehyd, etc.
2. vermehrte Bildung des hochtoxischen Peroxynitrit, Messung von Citrullin und Nitrotyrosin.
3. Hemmung der mitochondrialen Atmungskette. Messung des Lactat:Pyruvat-Quotienten.

#### Genetische Faktoren

Die intensive Analyse genetischer Auffälligkeiten bei CFS-Betroffenen (Genexpression und Genpolymorphismen) hat gezeigt, dass Polymorphismen regulatorischer Gene des neuroendokrinen Netzwerks ca. 75% des CFS-Risikos ausmachen,

1. Enzyme der Serotoninsynthese: Tryptophanhydroxylase II, etc.
2. Rezeptorvarianten von Cortisol und CRH
3. Gene proinflammatorischer Zytokine: IL-6, TNF-alpha, IL-1 $\beta$ .

### **Therapie**

Die Behandlung der CMI-Formen muss der multifaktoriellen Genese Rechnung tragen. Sie beruht daher auf mehreren Säulen, wobei die Restitution des Neuroendokriniems vorrangig ist und den wirkungsvollsten Beitrag leistet. Grundsätzlich ist die Therapie jedoch nach bisherigen Erfahrungen langwierig und nach wie vor experimenteller Natur.

#### 1. Neurotransmitter

Bei FMS gelten heute Antidepressiva als Mittel der Wahl (Amitriptylin, Gabapentin, etc), allerdings sind die Ergebnisse unbefriedigend. Auch konventionelle Schmerzmittel (NSAID's: Non-steroidal anti-inflammatory Drugs) und selbst Opioide sind nicht oder nur begrenzt wirksam. Auch beim CFS werden Antidepressiva

mit unterschiedlichem Erfolg versucht. Bei FMS ist offensichtlich neben Serotonin und Noradrenalin auch das GABAerge System, das wichtigste zentrale neuronale Dämpfungssystem, defizitär. Daher werden auch GABA-Analoga zum Teil mit gutem Erfolg eingesetzt.

Während Antidepressiva vom Reuptakety (SSRI: *Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren*) das Problem des Neurotransmittermangels und der Stressachsendysfunktion nicht beheben sondern längerfristig sogar verstärken können, bietet sich eine natürliche Alternative in der Restitution des Neurotransmitterpools durch Zufuhr der jeweiligen NT-Aminosäurevorstufen an. Durch die Restitution der neuronalen Balance normalisiert sich auch die Funktion der Stresshormonachse.

1. 5HTP (5-Hydroxytryptophan) bzw. Tryptophan als Serotoninpräkursor
2. Glutamin als GABA/Glutamatvorstufe
3. Tyrosin (Phenylalanin) als Katecholaminvorstufe
4. Modulatoren und Enzymkofaktoren wie Taurin, Theanin, Epigallocatechin, Rhodiola, Cystein, Magnesium, Vitamin B6, B12, C und Folat
5. Alternativ Amitriptylin oder Pregabalin

#### II. Neurohormone

1. DHEA zur Aktivierung der HVL-NNR-Achse, Immunstabilisierung und Befindlichkeitsverbesserung
2. Progesteron
3. Testosteron
4. ev. Schilddrüsenhormon

#### III. Mitochondriopathie

Vieles spricht allerdings dafür, dass die zentrale Fatigue der CMI-Erkrankungen nur begrenzt über Neurotransmitterversorgung beeinflussbar ist. Energetische Probleme kommen hinzu. Zahlreiche Untersuchungen haben zumindest bei CFS klare Hinweise auf eine massive Störung der Mitochondrienfunktion durch inflammatorische Prozesse mit Oxidantienüberschuss (ROS; NOS) gebracht. Daher ist ein zweiter essentieller Bestandteil der Therapie die Verbesserung der Mitochondrienfunktion:

1. hochdosiertes Coenzym Q10 100
2. Acetyl-Carnitin (Glycin-Carnitin), D-Ribose
3. Vitamine B1, B2, B6, B12 und Folat
4. Ketodiät (« Low Carb »-Diät)
5. Hydroxy-Cobalamin (NO-Scavenger)
6. N-Acetylcystein, alpha-Liponsäure, Selen

#### IV. Immunmodulation

In Fällen, bei denen die Immunfunktion gestört ist, ist außerdem die Behandlung mit Immunstimulantien bzw. BRMs (biologische Responsemodifier) angebracht:

1. Biobran (T- und NK-Zellaktivator)
2. Immunpilze (Reishi, Shiitake, Maitake) zur T-Zellaktivierung
3. Vitamin C, Zink, Selen, Lysin
4. Vitamin D hochdosiert

#### V. Antivirale Therapie

Bei CFS, wenn dringender Verdacht auf Herpesvirus-Persistenz/Reaktivierung besteht, außerdem:

1. Valganciclovir/Valcyte®

WP Bieger

089-543217-11; [wbieger@lab4more.de](mailto:wbieger@lab4more.de); [wpbieger@neurolab.de](mailto:wpbieger@neurolab.de)

[www.dr-bieger.de](http://www.dr-bieger.de); [www.neurolab.eu](http://www.neurolab.eu)