

**Titel:**

## **Zusatzkapitel: Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS)**

Im: Webtool für das „Management postakuter Zustände am Beispiel Post-COVID-19“ basierend auf der entsprechenden S1 Leitlinie

**Autor:innen** der Texte der Unterkapitel „über ME/CFS“, „Diagnostik“ und „medizinische Versorgung/Therapie“ sind Kathryn Hoffmann, Astrid Hainzl, Michael Stingl, Katharina Kurz, Beate Biesenbach, Kevin Thonhofer und Eva Untersmayr-Elsenhuber.

Kathryn Hoffmann, Univ.-Prof. Priv.-Doz. Dr. med., MPH: Leiterin der Abteilung für Primary Care Medicine, Zentrum für Public Health an der MedUni Wien

Astrid Hainzl, MSc.: Vizepräsidentin der Österreichischen Gesellschaft für ME/CFS

Michael Stingl, Dr. med.: Facharzt für Neurologie, Fachärzteezentrum Motivpark, Wien

Katharina Kurz, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr.: Universitätsklinik für Innere Medizin II, MedUni Innsbruck

Beate Biesenbach, Dr. med.: Stv. Leiterin der Kinderrehabilitationsklinik kokon Rohrbach/Berg

Kevin Thonhofer: Präsident der Österreichischen Gesellschaft für ME/CFS

Eva Untersmayr-Elsenhuber, Assoc.-Prof. Priv.-Doz. DDr.: Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie an der MedUni Wien

Die Patient:innenorganisation ÖG ME/CFS hat die Kapitel „Soziale Absicherung von ME/CFS Betroffenen“, „Mangelhafte Forschungsförderung“ und „Weitere Informationen“ verfasst. Hier ist die Hauptautorin Astrid Hainzl, MSc.

Zusatzkapitel sind nicht Teil der Leitlinie S1, sondern bieten Zusatzinformationen. Sie geben daher die Expertise und Erfahrungen der jeweiligen Autor:innen wieder.

### **Warum gibt es ein ME/CFS Zusatzkapitel im Webtool für das „Management postakuter Zustände am Beispiel Post-COVID-19“?**

ME/CFS ist in ca. 80% der Fälle Folge einer Infektion und tritt in der postakuten Phase auf.<sup>1</sup> Die wissenschaftliche Literatur weist darauf hin, dass ME/CFS die schwerste Form eines postakuten Infektionssyndroms mit Post-Exertional-Malaise (PEM) (siehe Subkapitel „über ME/CFS“) ist.

Wenn also nach einer Infektion, z.B. mit SARS-CoV-2, mehrere Symptome über mehr als 6 Monate bei Erwachsenen bzw. mehr als 3 Monate bei Kindern und Jugendlichen fortbestehen und eine Post-Exertional-Malaise (PEM) vorliegt, ist eine Abklärung auf ME/CFS sinnvoll und notwendig.

Die folgenden Unterkapitel bieten nützliche Information sowohl für Ärzt:innen, Gesundheits- und Sozialberufe sowie für Betroffene.

Ziel des Kapitels ist es, einen Überblick über Untersuchungs-, Abklärungsmöglichkeiten, Therapieansätze und Literatur zu geben. Keinesfalls ist es dazu gedacht zu implizieren, die aufgezeigten Untersuchungen und Therapieversuche im Rahmen einer hausärztlichen Erstabklärung

leisten zu müssen. Das Kapitel soll aber weiterführende, auch fachärztliche, Ansatzpunkte und Möglichkeiten aufzeigen, das Krankheitsbild und dessen diagnostische Möglichkeiten sowohl für Haus- als auch Fachärzt:innen besser verstehbar machen, es soll aufzeigen, welche Zuweisungen zu diagnostischen Maßnahmen sinnvoll und wichtig sind und welche Übersichtsarbeiten es bereits zu Therapieoptionen bestehen. Es besteht der Konsens zwischen BMSGPK,<sup>2</sup> Gesundheit Österreich GmbH,<sup>3</sup> vorliegender S1 Leitlinie und Arbeitsgruppe des Obersten Sanitätsrates,<sup>4</sup> dass postinfektiöse Erkrankungen zu schwerwiegenden, langanhaltenden Funktionseinschränkungen führen können und dass diese andauernden und komplexen Fälle – so wie sie bei ME/CFS vorliegen – in spezialisierten Strukturen abgeklärt und betreut werden müssen. Trotzdem gibt es Stand 2024 keine einzige Spezialambulanz oder medizinische Anlaufstelle zu Diagnosesicherung und Start eines Therapieplans für ME/CFS im öffentlichen System. Das vorliegende Kapitel kann diese strukturelle Lücke nicht füllen, aber Hinweise für grundlegende und weiterführende Abklärung und Therapieversuche liefern.

## **Unterkapitel 1: Über ME/CFS**

ME/CFS (Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronisches Fatigue Syndrom) ist eine schwere Multisystemerkrankung, die je nach Ausprägung zu schweren körperlichen Einschränkungen, Verlust der Arbeitsfähigkeit und Pflegebedürftigkeit bis hin zur künstlichen Ernährung führen kann.<sup>5-7</sup> Es handelt sich um eine Erkrankung, die multiple Organsysteme und physiologische Regelkreise betrifft. Veränderungen bzw. Dysfunktionen betreffen z.B. das autonome Nervensystem, das Immunsystem, das Endothel der Gefäße, die Energiegewinnung in den Mitochondrien auf Zellebene, die Perfusion von Gehirn und anderen Organen/Gewebestrukturen, die Spiegel der Transmittersubstanzen zwischen den Nervenzellen und das Darmmikrobiom. Es kann zu Schädigung dünn myelinisierter A $\delta$ -Fasern und/oder unmyelinisierter C-Fasern kommen und zu einer Reaktivierung von sich latent im Körper befindlichen Viren wie z.B. Herpesviren, die wiederum weitere Schäden verursachen.<sup>1,5,8,9</sup>

All dies wurde bereits in vielen wissenschaftlichen Studien nachgewiesen. Ein einzelner Biomarker für die Erkrankung wurde noch nicht charakterisiert, weil die Betroffenen in Studien besser stratifiziert werden müssen. Z.B. zeigte eine Studie aus Österreich, dass Menschen mit ME/CFS und Immundefekten andere Marker aufweisen als Betroffene ohne zusätzlichen Immundefekt.<sup>10</sup> Auch die unterschiedliche Dauer der Erkrankung dürfte eine Rolle spielen sowie das aktuelle Befinden der Patient:innen (gute Phase vs. schlechte Phase) wie Xiong et al. 2023 aufzeigten.<sup>11</sup>

ME/CFS ist in ca. 80% Folge einer Infektion und tritt in der postakuten Phase auf.<sup>5-7,12</sup> Neben Infekten sind unter anderem auch Operationen oder Schädel- und Halswirbelsäulentraumata als Auslöser von ME/CFS dokumentiert.<sup>9,13</sup> Bei einem Teil der Betroffenen lässt sich kein Auslöser finden oder es kommt zu einem schleichenden Krankheitsbeginn.<sup>5-7</sup> Insgesamt zeigt sich, dass mit zwei Drittel vor allem Frauen von ME/CFS betroffen sind. ME/CFS kann in allen Altersgruppen auftreten, betrifft aber vor allem junge Menschen. Dabei zeigen sich zwei Altersgipfel für den Krankheitsbeginn: zwischen 10 und 19 sowie zwischen 30 und 39 Jahren.<sup>14</sup> Damit tritt ME/CFS vor allem bei jungen Menschen auf, die in Ausbildung oder erst am Anfang ihres Berufslebens und damit in einer der produktivsten Phasen ihres Lebens sind.<sup>5</sup>

Internationale Daten zeigen, dass vor der Covid-19 Pandemie 0,3% – 0,9% der Gesamtbevölkerung betroffen waren.<sup>15</sup> Für Österreich waren das zwischen 26.000 und 80.000 Menschen. Ein Großteil der ME/CFS Betroffenen lebt ohne (korrekte) Diagnose.<sup>16</sup> Durch die COVID-19 Pandemie muss nach Schätzung von Expert:innen daher davon ausgegangen werden, dass sich die Zahl der Betroffenen mindestens verdoppelt hat.<sup>9</sup> In Deutschland wurde etwa ein Anstieg der ME/CFS-Behandlungsfälle von 350.000-400.000 in den Jahren 2018 und 2019 auf etwa 500.000 im Jahr 2021 verzeichnet.<sup>17</sup> Für

die USA veröffentlichten die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) im November 2023, dass im Zeitraum 2021 bis 2022 1,3% der Erwachsenen an ME/CFS erkrankt waren.<sup>18</sup> Für Österreich kann mangels Datenverfügbarkeit keine genaue Anzahl an ME/CFS-Betroffenen genannt werden. Zieht man jedoch die internationalen Daten heran, so kann jedenfalls mit Zehntausenden zusätzlich Betroffenen durch die Pandemie gerechnet werden.

Als Untergruppe von Post Covid zeigt sich für ME/CFS Betroffene, dass ihre Symptome im Vergleich zu Post Covid Patient:innen ohne ME/CFS, nicht nur schwerer sondern auch anhaltend sind.<sup>19</sup>

Seit 1969 ist ME/CFS von der WHO unter dem ICD-10 Code G93.3 klassifiziert. Internationale Institutionen wie CDC (USA) und NICE (UK) haben Leitlinien zum Krankheitsbild erstellt.<sup>6</sup> Zur Diagnostik stehen etablierte klinische Kriterienkataloge zur Verfügung (siehe nächstes Unterkapitel Diagnostik).

Weitere Informationen sowie eine akkreditierte Fortbildung finden Sie auch auf der Seite der Österreichischen Gesellschaft für ME/CFS: <https://mecfs.at/aerztinnen/>

## Unterkapitel 2: Diagnostik

Eine der großen Herausforderungen für ME/CFS Betroffene ist es, die korrekte Diagnose zu bekommen.<sup>20,21</sup> Internationale Studien gehen davon aus, dass 84-90 % der ME/CFS Betroffenen nicht (richtig) diagnostiziert sind.<sup>16</sup> Für Österreich konnte gezeigt werden, dass vom Auftreten der Symptome bis zur Diagnosestellung fünf bis acht Jahre, bei 30 % der Betroffenen sogar mehr als zehn Jahre vergehen.<sup>22</sup>

Bis dahin vergeht viel Zeit, in der sich der Zustand der Betroffenen irreversibel verschlechtern kann. Eine frühe und vor allem richtige Diagnose von ME/CFS kann zu einer besseren Prognose für die Betroffenen führen.<sup>23</sup>

ME/CFS wird häufig mit einer psychischen Krankheit verwechselt bzw. werden unter einem Teil der Mediziner:innen fälschlicherweise psychosomatische Ursachen als Auslöser für die Erkrankung angenommen.<sup>24,25,26</sup>

Leider steht wie oben beschrieben bis heute für die Routinediagnostik von ME/CFS kein praktikabler Biomarker zur Verfügung. Ähnlich wie bei der Migräne wird die Diagnose durch **klinische Kriterien und den Ausschluss anderer Erkrankungen** gestellt.

In der Abgrenzung von anderen Erkrankungen kommt dem spezifischsten Kardinalsymptom von ME/CFS, der PEM, eine entscheidende Bedeutung zu:<sup>9</sup>

PEM ist eine belastungsinduzierte Zustandsverschlechterung.<sup>27-29</sup> Die Verschlechterung (sog. „Crash“) tritt unmittelbar oder zeitverzögert (12-72 Stunden) nach bereits geringer physischer oder kognitiver Belastung auf, die vormals toleriert werden konnte. Die Verschlechterung kann Stunden oder Tage anhalten. Auch eine permanente Verschlechterung des Gesamtzustandes durch einen Crash ist möglich. Als Energiemanagementansatz kann „Pacing“ hilfreich sein.

Durch PEM lässt sich ME/CFS von anderen Krankheiten, die von Fatigue begleitet sind, abgrenzen. Eine besonders sorgfältige Abgrenzung zu Depression bzw. „Burn-out“ ist zur Vermeidung von Fehldiagnosen imperativ.<sup>30</sup> Auch wenn die Kernsymptomatik von Fatigue und Schlafstörungen geteilt werden, unterscheidet PEM die Krankheitsbilder deutlich:<sup>6</sup> Während Patient:innen mit Depression bzw. „Burn-out“ unter einer ausgeprägten Motivations- und Antriebsstörung leiden, sind Motivation und Antrieb bei ME/CFS Betroffenen meist unvermindert. Für sie führt eine Aktivierung

(z.B. durch Sport oder Aktivierung) zu einer Verschlechterung des Zustandes, während es Patient:innen mit Depression bzw. „Burn-out“ durch diese in der Regel profitieren. Für ME/CFS-Betroffene steht daher „Pacing“ statt Aktivierung im Zentrum des Krankheitsmanagements (siehe unten und unter Kapitel 12.2.1 Pacing).

Sekundär kann sich – vor allem durch die mangelnde medizinische Versorgung, Stigmatisierung und soziale Absicherung – bei ME/CFS Betroffenen eine depressive Reaktion bis hin zu erhöhter Suizidalität entwickeln.<sup>31,32</sup> Abhängig vom Schweregrad der Betroffenen sollte diese im Rahmen der Möglichkeiten lege artis behandelt werden.<sup>6,33</sup>

## **Klinischen Kriterien, Fragebögen und spezifische Untersuchungstools liefern die ME/CFS Diagnose**

### **1. Klinische Kriterien, Fragebögen, spezifische Untersuchungstools**

Als klinischer Kriterienkatalog für erwachsene Patient:innen haben sich in den letzten Jahren neben den Internationalen Konsensuskriterien<sup>34</sup> die kanadischen Konsensuskriterien (CCC) bewährt.<sup>5,34,35</sup> Diese stringenten klinischen Kriterien fordern 5 Hauptsymptome, 2 von 3 Nebensymptomen und eine Erkrankungsdauer von mindestens 6 Monaten.<sup>36</sup>

Hauptsymptome:

1. Post Exertional Malaise (PEM) (Zustandsverschlechterung nach Belastung)
2. Pathologische Fatigue
3. Schlafstörungen
4. Schmerzen
5. Neurologische bzw. kognitive Einschränkungen

Nebensymptome:

- Autonome Manifestationen
- Neuroendokrine Störungen
- Immunologische Störungen

Die folgende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Kanadischen Konsensuskriterien, mögliche Symptome, anzuwendende Fragebögen und weitere Untersuchungstools und Untersuchungen, die im Rahmen von Studien auf eine verbesserte Diagnostik hindeuten.

Die in der Tabelle aufgezählten Symptomen und Untersuchungsmethoden sind nicht als vollständig zu betrachten, da durch internationale Forschung ständig neue Erkenntnisse gewonnen werden. Hinweise zu Laboruntersuchungen und klinischer Untersuchung finden sich nach der Tabelle 1:

Kanadische Konsensuskriterien	Mögliche Symptome	Unterstützende Fragebögen	Weitere Untersuchungstools und Untersuchungen, die im Rahmen von Studien auf eine verbesserte Diagnostik hindeuten
<p>Post Exertional Malaise (PEM)</p>	<p>Belastungsintoleranz, Symptomexazerbation, Zustandsverschlechterung insgesamt</p> <p>Diese Verschlechterung tritt meist zeitverzögert (12-72h) auf und dauert mind. 14h, kann aber auch Tage oder länger anhalten. Auch eine permanente Verschlechterung ist möglich.</p> <p>Für weitere Information siehe auch:  <a href="https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pem/">https://www.mecfs.de/was-ist-me-cfs/pem/</a></p>	<p>DePaul Fragebogen für PEM<sup>37</sup></p> <p><a href="https://csh.depaul.edu/about/centers-and-institutes/ccr/myalgic-encephalomyelitis-cfs/Pages/measures.aspx">https://csh.depaul.edu/about/centers-and-institutes/ccr/myalgic-encephalomyelitis-cfs/Pages/measures.aspx</a></p>	<p>a) Hinweise auf eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung der Muskulatur und einen gestörten Energie- und metabolischen Stoffwechsel (Amyloidablagerungen), Mikrogefäßschäden, mitochondriale Dysfunktion sowie eine arterielle Gefäßsteifigkeit.<sup>28,29,38,39</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mögliche hinweisende angiologische Untersuchungen mittels endoPAT bzw. flussvermittelter Vasodilatation (FDM) an der A. brachialis oder mittels postocclusiver-reaktiver Hyperämie (PORH) - Messung, Oxygen-To-See (O2C), Nagelfalzmikroskopie, venöses Pooling</li> <li>- Zusätzliche Blutuntersuchung auf zirkulierende Mikroclots als Hinweis auf Mikrogefäßschäden und eine eingeschränkte Sauerstoffversorgung der Muskeln<sup>40-42</sup> bzw. spezielle FACS-Untersuchung<sup>43</sup></li> <li>- Abklärung einer eventuellen Beeinträchtigung der retinale Mikrozirkulation<sup>44</sup></li> <li>- Abklärung einer ev. Mitochondriopathie oder mitochondrialer Dysfunktion:<sup>45</sup> Blutuntersuchung und Muskelbiopsie<sup>5,46-48</sup></li> </ul> <p>b) Hinweise auf erhöhte Blutlaktatwerte im Ruhezustand und abnormale Akkumulation von Laktat bei Aktivität über das Energielimit hinaus:<sup>49-51</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Laktatmessung</li> </ul> <p>c) Zusätzliche hinweisende Tests:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doppelte Handkraftmessung<sup>52</sup></li> <li>(- Kardiopulmonaler Belastungstest an zwei aufeinander folgenden Tagen:<sup>28</sup> Da dieser Test bei ME/CFS-Erkrankten zu einer dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen kann, soll das Verfahren nicht mehr angewandt werden<sup>53</sup>)</li> </ul>
<p>Pathologische Fatigue</p>	<p>“Zu den vorausgegangenen Anstrengungen unverhältnismäßige, durch Schlaf nicht zu beseitigende</p>	<p>Fatigue Assessment Scale [FAS]</p>	<p>Ausschlussdiagnostik andere Ursachen für Fatigue<sup>9</sup> z.B. Sarkoidose, Morbus Bechterew/Psoriasisarthritis, Mb. Sjögren, Kollagenosen, Fibromyalgie, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Addison, Hyperkalzämie, Endometriose, Anämie, Eisenmangel, Vitaminmangel, maligne</p>

	körperliche, geistige und/oder seelische Erschöpfung. <sup>13</sup>	<a href="https://oegam.at/system/files/abb5.pdf">https://oegam.at/system/files/abb5.pdf</a>	<p>Erkrankungen („Tumorfatigue“), auch in Folge von onkologischer Therapie, Immundefekte (z. B. CVID), postinfektiöse Fatigue, Posturales Tachykardiesyndrom (POTS) und andere Dysautonomie-Syndrome, ZNS-Borreliose, AIDS, chronische Sinusitis, chronische Hepatitis, Lupus erythematosus.</p> <p>Post-Exertional Malaise ist immer zu erfragen. Dadurch kann ME/CFS gegenüber z.B. Fibromyalgie oder Depression abgegrenzt werden, bei denen auch Fatigue besteht. Jedoch schließen mit Fatigue assoziierte Erkrankungen ME/CFS nicht grundsätzlich aus, es gibt definierte Komorbiditäten wie beispielsweise Hashimoto-Thyreoiditis, Fibromyalgie, POTS oder ein hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom.<sup>9</sup></p>
Schlafstörungen	Einschlafstörung, Durchschlafstörung, Vershobener Schlaf-/Wachrhythmus, Nicht erholsamer Schlaf		<p>Overnight Oxymetrie<sup>54</sup></p> <p>OSAS-Screening bei V.a. Monotonie-Intoleranz</p> <p>Bei sehr ungewöhnlichen Schlafmustern oder Verdacht auf eine obstruktive Schlafapnoe sollte eine Schlaflabordiagnostik erfolgen<sup>9</sup></p>
Schmerzen	<p>Genaue Schmerzanamnese</p> <p>Abklärung: Parästhesien, Temperaturstörungen, Sensibilitätsstörungen, „pins and needles“, brennende Schmerzen, Muskelzucken, „restless legs“, Hypermobilität<sup>55</sup></p>	<p>SFN-SIQ Fragebogen zur Einschätzung einer Small-Fibre-Neuropathie<sup>56</sup></p> <p><a href="https://image5.slideserve.com/9275806/sfn-siq-l.jpg">https://image5.slideserve.com/9275806/sfn-siq-l.jpg</a></p>	<p>a) Ausschluss anderer Ursachen<sup>57</sup></p> <p>b) Polyneuropathiediagnostik</p> <p>c) Small-Fibre-Neuropathie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hauptbiopsie und neuropathologische Untersuchung<sup>58,59</sup></li> <li>- Quantitativ Sensorische Testung (QST), bei der Wahrnehmungsschwellen für bestimmte sensible Reize bestimmt werden</li> <li>- Testung der Schweißsekretion oder die elektrische Leitfähigkeit der Haut</li> </ul> <p>d) Zusätzliche Blutuntersuchung zirkulierende Mikroclots (Schmerzen durch z.B. eingeschränkte Sauerstoffversorgung der Muskulatur oder anderer Gewebe)<sup>40-42</sup> bzw. spezielle FACS-Untersuchung<sup>43</sup></p>

			<p>e) (Re-)Infektionsdiagnostik und -labor, ev. auch nach Zeichen einer akuten Borreliose suchen bzw. Zeichen eines Post-Lyme-Disease: Anamnestisch wandernde bzw. schwer lokalisierbare Schmerzen bei Z.n. Zeckenbiß, Erythema migrans bzw. Borreliose, häufig assoziiert mit myofaszialen Adhäsionen (die palpabel sind) bzw. Bewegungseinschränkungen</p> <p>f) Abklärung auf Hypermobilität<sup>60</sup> (Beighton-Score, Checkliste für hypermobiles Ehlers Danlos Syndrom) als mögliche Ursache für Gelenks-/Muskelschmerzen bzw. Kopfschmerzen<sup>61</sup> - Ev. Zeichen einer kraniozervikalen Instabilität<sup>62</sup></p> <p>g) Abklärung - Sakrales Grübchen oder Haare als Zeichen eines möglichen „tethered cord“, ev. auch MRT der LWS im Liegen<sup>63</sup></p> <p>g) Abklärung auf POTS als mögliche Erklärung für Kopf- und Nackenschmerzen<sup>64</sup></p> <p>h) Abklärung auf MCAS als mögliche Ursache für Kopf- und andere Schmerzen<sup>65</sup></p>
Neurologische bzw. kognitive Einschränkungen	Kurzzeitgedächtnis-, Konzentrationsstörungen, Brain Fog, Wortfindungsstörungen, Reizempfindlichkeit	<p>DePaul Fragebogen für PEM<sup>37</sup></p> <p><a href="https://csh.depaul.edu/about/centers-and-institutes/ccr/myalgic-encephalomyelitis-cfs/Pages/measure.aspx">https://csh.depaul.edu/about/centers-and-institutes/ccr/myalgic-encephalomyelitis-cfs/Pages/measure.aspx</a></p>	<p>a) Ausschlussdiagnostik inkl. cMRT, (Re-)Infektionsdiagnostik und -labor anderer Ursachen, siehe auch Frontera et al. 2023<sup>57</sup></p> <p>b) Neuropsychologische Untersuchung mit Fokus auf die bei ME/CFS beschriebenen Probleme Konzentration, Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, verlangsamte Informationsverarbeitung<sup>66-68</sup></p> <p>c) Im Verdachtsfall sollte auch bei Kindern- und Jugendlichen sowie Erwachsenen ein Screening auf ADHS durchgeführt werden,<sup>69</sup> v.a. im Hinblick auf die Adhärenz in Bezug auf Medikamente und Pacing.</p> <p>c) Abklärung auf orthostatische Dysfunktionen (POTS/ Hypotonie), da Probleme mit Konzentration, Aufmerksamkeit, Kurzzeitgedächtnis, verlangsamte</p>

		<p>Einschränkungen können z.B. im Crash auftreten.</p>	<p>Informationsverarbeitung nicht mit Depression, aber sehr häufig mit POTS assoziiert sind:<sup>68</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schellong-Test, NASA-Lean-Test: <a href="https://batemanhornecenter.org/nasa-10-minute-lean-test-2/">https://batemanhornecenter.org/nasa-10-minute-lean-test-2/</a>, Kipptischuntersuchung</li> <li>- mit Near-Infrared Spectroscopy oder Carotis -Sono um Durchblutungsstörungen zu erkennen<sup>70</sup></li> </ul> <p>d) Abklärung auf Mastzellenüberaktivierung (MCAS) als mögliche Ursache für kognitive Einschränkungen</p> <p>e) Zusätzliche Blutuntersuchung zirkulierende Mikroclots (kognitive Einschränkungen durch z.B. eingeschränkte Sauerstoffversorgung in bestimmten Geweben)<sup>40-42</sup> bzw. spezielle FACS-Untersuchung<sup>43</sup></p> <p>Umgang mit sekundärer, reaktiver Depression:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Siehe Grande et al. 2023<sup>33</sup></li> </ul> <p>Hinweise für die zukünftige Diagnostik:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mögliche Untersuchungen zur Feststellung von metabolischen oder Perfusionsstörungen, z.B. PET-MRT</li> </ul>
<p>Autonome Manifestationen, v.a. orthostatische, aber auch</p> <p>vasomotorische, sekretorische/sudomotorische, gastrointestinale, pupillomotorische Dysfunktionen</p>	<p>Palpitationen, Tachykardie, Schwindel, Ohnmachtsneigung, kognitive Dysfunktionen</p> <p>Vermehrtes Schwitzen, Temperaturregulationsstörungen, Schluck-/Verdauungsstörungen, Sehstörungen, Lichtempfindlichkeit</p>	<p>COMPASS31-Fragebogen<sup>71</sup></p> <p><a href="https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/1/e038677/DC3/embed/in-line-supplementary-material-3.pdf?download=true">https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/11/1/e038677/DC3/embed/in-line-supplementary-material-3.pdf?download=true</a></p>	<p>a) Ausschlussdiagnostik anderer Ursachen siehe auch Frontera et al. 2023<sup>57</sup></p> <p>b) Abklärung auf orthostatische Dysfunktionen (POTS/ Hypotonie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schellong-Test, NASA-Lean-Test: <a href="https://batemanhornecenter.org/nasa-10-minute-lean-test-2/">https://batemanhornecenter.org/nasa-10-minute-lean-test-2/</a>, Kipptischuntersuchung</li> <li>- mit Near-Infrared Spectroscopy oder Carotis -Sono um Durchblutungsstörungen zu erkennen<sup>70</sup></li> </ul> <p>c) Abklärung auf Mastzellenüberaktivierung (MCAS) als mögliche DD für Palpitationen, Tachykardie Schwindel, vermehrtes Schwitzen, Verdauungsstörungen etc.</p>



		<p>SFN-SIQ Fragebogen zur Einschätzung einer Small-Fibre- Neuropathie<sup>56</sup> <a href="https://image5.slideserve.com/9275806/sfn-siq-1.jpg">https://image5.slideserve.com/9275806/sfn-siq-1.jpg</a></p>	<p>d) Abklärung Small-Fiber-Neuropathie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hauptbiopsie und neuropathologische Untersuchung<sup>58,59</sup></li> <li>- Quantitativ Sensorische Testung (QST), bei der Wahrnehmungsschwellen für bestimmte sensible Reize bestimmt werden</li> <li>- Testung der Schweißsekretion oder die elektrische Leitfähigkeit der Haut</li> </ul>
<p>Neuroendokrine Störungen</p>	<p>Durstregulationsstörungen, Blutdruckstörungen, Störungen des Tag- Wachrhythmus, Temperaturregulations- störungen, Appetitlosigkeit, Schilddrüsenfunktions- störungen, Nebennierenstörungen, Insulinresistenz</p>		<p>a) Ausschlussdiagnostik anderer Ursachen</p> <p>b) MRT-Hypophyse</p> <p>c) Spezifische Labormarker, da ME/CFS-Patient:innen eine Dysregulation der folgenden neuroendokrinen Achsen aufweisen:<sup>72,73</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Thyreotrope Achse (HPT): z.B. niedrige Schilddrüsenhormonaktivität, die mit Müdigkeit verbunden ist<sup>74</sup></li> <li>- Somatotrope Achse (HPS): z.B. mangelhafte Regulierung des Wachstumshormons (GH),<sup>75</sup> was zu einem Verlust an Muskel- und Knochenmasse, Muskelschwäche und Veränderungen im Glukose- und Fettstoffwechsel führen kann</li> <li>- Gonadotrope (HPG)-Achse: Anomalien der Gonadenhormone führen zu einem früheren Einsetzen der Menopause<sup>76</sup> und reduzierten Östrogenrezeptorwerten im Immunsystem<sup>77</sup></li> <li>- Störungen der Hypothalamus/Hypophysen/Nebennierenachse (Adrenokortikale (HPA) Achse)<sup>78</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kliniker:innen sollten eine niedrige Schwelle für die Prüfung der HPA-Funktionalität haben<sup>72</sup></li> <li>▪ Synacthen-Test, Cortisol Tagesprofil im Speichel<sup>79</sup></li> <li>▪ Osmolalität im Harn und Blut</li> </ul> </li> </ul> <p>d) Insulinresistenz (HOMA-Index)<sup>80,81</sup></p>

			e) Neurotransmitteranalyse im Harn: <sup>82</sup> Bei einigen Patienten extrem niedrige Katecholaminwerte, niedrige Aminosäurewerte
Immunologische Störungen	Symptome die einer Mastzellenüberaktivierung entsprechen  Immunologische Dysfunktionen		<p>a) MCAS Diagnostik laut Consensus<sup>83-86</sup> (Messung von DAO-Aktivität, Tryptase und Histamin im Blut unter Beachtung der entsprechenden Präanalytik sowie von Histamin-Abbauprodukten und Leukotrienen im Urin)</p> <p>b) Spezifische Laboruntersuchungen:  - Abklärung von humoralen oder zellulären Immundefekten bei rezidivierenden und protrahierten Infekten entsprechend des Erregerprofils  - (Re-)Infektionsdiagnostik und –labor bei spezifischen Infekt-assoziierten Symptomen</p> <p>Ausschluss weitere Autoimmun-, rheumatologische Erkrankungen:<sup>9</sup>  Hashimoto-Thyreoiditis, ANA-Erhöhung (sollten mittels Screening auf Antikörper gegen extrahierbare nukleäre Antigene (ENA) und auf Anti-DNS-Antikörper abgeklärt werden.<sup>87</sup> Erhöhte Autoantikörper gegen adrenerge, muskarinerge und andere G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCR) lassen sich bei einem Teil der Patient:innen nachweisen, sind aber nicht erkrankungsspezifisch. Bei Sicca-Symptomatik gilt es, ein Sjögren-Syndrom auszuschließen.<sup>9</sup></p> <p>Hinweise für die zukünftige Diagnostik:  - Immuno-PET<sup>88</sup>  - Ev. Dysbiosediagnostik, sowie Abklärung von Darm-spezifischen Entzündungsparametern und Zöliakiediagnostik bei anhaltenden Verdauungsbeschwerden (DD SIBO, leaky gut) über spezialisierte Labore</p>

Tabelle 1: Überblick über die Kanadischen Konsensuskriterien, mögliche Symptome, anzuwendende Fragebögen und weitere Untersuchungstools und Untersuchungen, die im Rahmen von Studien auf eine verbesserte Diagnostik hindeuten

Ein Labor sollte immer durchgeführt werden. Ein Routinelabor zeigt meist wenig Auffälligkeiten. Es ist hauptsächlich wichtig, um alternative Differentialdiagnosen auszuschließen.

Laut Renz-Polster & Scheibenbogen<sup>9</sup> umfasst ein sinnvolles Basisscreening für ME/CFS Blutbild mit Leukozytendifferenzierung, C-reaktives Protein, Ferritin, Hämoglobin A<sub>1c</sub>, Kreatinin, Leberwerte, Bilirubin, Elektrolyte, thyreoideastimulierendes Hormon, Immunglobulin G, Immunglobulin A, Immunglobulin M, antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-Thyreoperoxidase-Antikörper und N-terminales natriuretisches Propeptid vom B-Typ (NT-proBNP). Grundsätzlich sollte eine gezielte Infektionsanamnese erhoben werden, um einem akuten und chronischen Trigger gegebenenfalls bestmöglich entgegenzuwirken. Ein Teil der Patient\*innen leidet an häufig rezidivierenden Reaktivierungen von EBV, HSV-1, HSV-2 oder Varizella-Zoster-Virus. Interessante Ergebnisse könnten auch die Messung von MPO-, Cardiolipin, Prothrombin, ACE-2, IL-6 und IL-6R-Auto-Antikörpern ergeben sowie Komplementfaktoren.<sup>89</sup> Bei Muskelschmerzen sollte auch CK abgeklärt werden.

Ein Screening auf Hypermobilität sollte erfolgen, da diese bei einem relevanten Anteil der Betroffenen vorliegt.<sup>55</sup> Eine Evaluation eines eventuellen hypermobilen Ehlers Danlos Syndrom (hEDS) kann klinisch per Checkliste erfolgen.<sup>60</sup> Eine weiterführende Abklärung an einer medizinischen Genetik kann je nach Klinik sinnvoll sein. hEDS weist ähnliche Komorbiditäten wie ME/CFS auf und kann ein Faktor bezüglich Gelenks- und Muskelschmerzen sein. Zusätzlich sollte gerade bei Betroffenen mit Hypermobilität auch an das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms gedacht werden.<sup>90</sup>

Problematisch für den niedergelassenen Bereich bleibt, dass es in Österreich keine Spezialambulanz zur Überweisung von Patient:innen gibt, die ausgehend vom klinischen Bild und einer Basisdiagnostik eine umfassende Differenzialdiagnostik und Bestätigung der Verdachtsdiagnose ME/CFS sowie weitere Schritte übernimmt. Im Rahmen des Kapitels werden grundlegende und weiterführende Möglichkeiten zur Diagnostik als Orientierung aufgezeigt; diese können die strukturelle Lücke jedoch nicht schließen wie auch bereits weiter oben erwähnt.

Ähnlich wie bei der Multiplen Sklerose und vielen Autoimmunerkrankungen, kann der Allgemeinzustand über die Schwere der Erkrankung und den Grad der Einschränkungen im Alltag hinwegtäuschen. Bei der körperlichen Untersuchung finden sich eventuell kalte, schwitzige Extremitäten, eine milde Akrozyanose und/oder marmorierte Haut. Das Gesicht ist in den Exazerbationsphasen und bei schwerer Betroffenen oft aufgedunsen.<sup>9</sup>

Daher ist zusätzlich zur klinischen Diagnostik auch die Einschätzung des Schweregrades der ME/CFS von großer Bedeutung.

## **2. Einschätzung des Schweregrads von ME/CFS**

Postakute infektiöse Erkrankungen können zu schweren Funktionsbeeinträchtigung führen, die selbstständig essen, gehen oder selbstständige Körperhygiene für die Betroffenen unmöglich machen (siehe Kapitel 9.2.1 Aufgaben und Kompetenzen der Primärversorgung; Abb. 8 Klok-Skala).

ME/CFS zählt zu den schwersten (chronischen) Erkrankungen und führt zu erheblichen Beeinträchtigungen sowie Behinderungen. Mit mehr als 60% der Betroffenen ist ein Großteil nicht mehr arbeitsfähig;<sup>91</sup> leicht Betroffene arbeiten meist in reduziertem Ausmaß, mit großen Anpassungen und unter massiven Einschränkungen.<sup>91</sup> Etwa 25 % der Betroffenen sind an Haus oder Bett gebunden.<sup>92</sup> Schwerst Betroffene müssen von allen Reizen abgeschirmt werden und sind vollständig pflegebedürftig - bis hin zur künstlichen Ernährung.<sup>93</sup> Die Krankheitslast ist so hoch, dass die Lebensqualität der Betroffenen im Schnitt geringer ist als bei anderen sehr schweren, stark

einschränkenden Erkrankungen wie Multiple Sklerosis, HIV oder Krebserkrankungen.<sup>5,94,95</sup> Die Erkrankung hat dabei nicht nur massive Auswirkungen auf die Lebensqualität von Betroffenen, sondern auch auf jene von Angehörigen, die mit der Betreuung und Pflege der Erkrankten oft alleine gelassen werden.<sup>96</sup>

Der Schweregrad von ME/CFS ist in der Literatur gut dokumentiert. Die jeweilige Ausprägung ist - so wie bei anderen Erkrankungen auch - individuell. Die ME/CFS-Leitlinie der NICE<sup>2</sup>, die Internationalen Konsensuskriterien<sup>34</sup>, und der Bericht des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus Deutschland<sup>97</sup> unterscheiden vier Schweregrade: leichte, moderate, schwere und sehr schwere Ausprägung. Die Übergänge der Gruppen sind fließend und geben eine Orientierung zum Einfluss der Schwere der Erkrankung auf die alltägliche Funktionalität. Bereits eine "leichte" Ausprägung der Erkrankung bedeutet eine 50%ige Einschränkung des möglichen Aktivitätsniveaus verglichen mit vor der Erkrankung und damit in Alltag und sozialer Teilhabe. Sehr schwer von ME/CFS Betroffene sind vollständig bettlägerig und pflegebedürftig, sehr stark reizempfindlich, können oft nicht mehr sprechen oder selbstständig Nahrung aufnehmen und keine Ärzt:innen mehr aufsuchen. (Eine Übersicht der vier Stufen unter: <https://mecfs.at/ueber-me-cfs/#schweregrad>).

In der Praxis wird, z.B. im Fatigué Centrum der Charité Berlin, zur Einstufung des Schweregrades von ME/CFS auch die Bell-Skala zurückgegriffen, die durch mehr Stufen eine differenziertere Einordnung ermöglicht. Mit Hilfe der Bell-Skala kann der Schweregrad einer ME/CFS Erkrankung mittels Punkte eingeschätzt werden (vom "gesunden Zustand" 100 Punkte (gesund) bis 0 Punkte (schwerstbetroffen)). Die Skala wurde von David S. Bell für ME/CFS entwickelt und hat sich in der Diagnostik und Forschung der Erkrankung etabliert: <http://www.cfs-aktuell.de/Bell-Skala.pdf>.

Derzeit ist die Prognose der Erkrankung schlecht, nicht nur weil eine heilende Therapie fehlt, sondern auch wegen des „diagnostic delays“, der in Bezug auf die Prognose eine wichtige Rolle spielt.<sup>98</sup> Zukünftig könnte es einen hilfreichen Fragebogen zur noch besseren Einschätzung der funktionellen Kapazität bei ME/CFS geben.<sup>99</sup>

### **Unterkapitel 3: Medizinische Versorgung/ Therapie**

Auch nach Erhalt der Diagnose gibt es aktuell für ME/CFS Betroffene keine angemessene Versorgungsinfrastruktur,<sup>100-103</sup> auch nicht in Österreich. Es gibt weder öffentlich finanzierte Anlaufstellen zur Betreuung und Behandlung von ME/CFS, noch spezialisierte Rehabilitationseinrichtungen oder Pflegeplätze. In den bestehenden öffentlichen medizinischen Versorgungsstrukturen wird die Schwere der Erkrankung meist nicht ausreichend wahrgenommen.<sup>100</sup>

Fehldiagnosen von ME/CFS als psychischer Erkrankung gehen mit Therapieansätzen wie Psychotherapie und Bewegungstherapie einher, die für Betroffene schwerwiegende Konsequenzen haben können.<sup>22,24,36,53,104</sup> Während Psychotherapie nicht ursächlich wirken kann und bestenfalls unterstützend ist, ist Aktivierungstherapie für ME/CFS Betroffene schädlich und kann den Zustand langfristig verschlechtern (siehe PEM oben).<sup>6,22,24,29,36,53,104</sup>

Eine ursächliche, durch Studien auf hohem Evidenzniveau abgesicherte Therapie des ME/CFS ist bisher nicht etabliert, auch mangels angemessener finanzieller Investitionen in die klinische Forschung weltweit.<sup>105</sup> Im Mittelpunkt des Behandlungskonzepts stehen die ausführliche Beratung zum präventiven Selbstmanagement sowie eine symptomorientierte Therapie und verständnisvolle sekundäre psychosoziale Unterstützung. Die Therapie beruht auf zwei Säulen:

## 1. Vorausschauendes Energiemanagement („Pacing“) und Stresskontrolle

Pacing ist eine Form des Aktivitäts- und Energiemanagements, die ME/CFS Betroffenen helfen soll, in den eigenen, teils sehr engen Leistungsgrenzen zu bleiben, um eine Zustandsverschlechterung durch PEM möglichst zu vermeiden. Der Ansatz wurde im Rahmen von ME/CFS Forschung entwickelt und wird nach Expert:innenmeinung vom EUROMENE<sup>1</sup>, CDC und NICE<sup>2</sup> als wichtiger Teil des Krankheitsmanagements bei ME/CFS empfohlen. Eine auf PEM spezialisierte Gesundheitsversorgung verbessert nicht nur die Zufriedenheit der Betroffenen, sondern vermindert Verschlechterungen deutlich.<sup>106</sup>

Ziel von Pacing ist es, den Gesamtzustand nach Möglichkeit zu stabilisieren und eine fortlaufende Verschlechterung durch wiederholte PEM zu verhindern. Grundsätzlich gilt: Keine Aktivierung über das persönliche Energieniveau bei PEM.<sup>106</sup> Dazu wird der Tagesablauf mit allen Aktivitäten möglichst gut an die Leistungsgrenzen der ME/CFS-Betroffenen angepasst. Routinen oder Hilfsmittel wie Pulsuhren können dabei für die Betroffenen hilfreich sein. Auch der ME/CFS-Patient:innen-Leitfaden zur Vermeidung von Post-Exertional-Malaise (PEM) kann unterstützend und aufklärend sein:

<https://www.omf.ngo/wp-content/uploads/2019/09/PEM-Avoidance-Toolkit-Deutsch.pdf>

Mit sehr hohem Schweregrad kann Pacing oft nur schwer vereinbar sein, da bereits grundlegende und lebensnotwendige Tätigkeiten wie Essen oder minimale Bewegungen zu einer Zustandsverschlechterung führen können.

Ausdrücklich nicht Ziel von Pacing ist es, die Leistungsgrenzen zu steigern oder zu erweitern, wie es das Ziel von aktivierenden Ansätzen ist. Dementsprechend sind Reha-Aufenthalte, die auf Aktivierung ausgerichtet sind, nicht mit ME/CFS vereinbar und bergen die Gefahr einer dauerhaften Verschlechterung des Gesamtzustandes der Betroffenen. Eine Alternative können – je nach Schweregrad der Betroffenen – Maßnahmen wie ergotherapeutische Hausbesuche unter Berücksichtigung von PEM sein.

Weitere Informationen auch im Kapitel 12.2.1 Pacing.

## 2. Symptomatische Linderung der begleitenden klinischen Problematik

Tabelle 2 listet Publikationen auf, die orientierende Behandlungsvorschläge liefern, da es hierfür bereits erste schwache Evidenzen gibt.

Nichtsdestotrotz handelt es sich weiterhin um off-label Therapien (wichtig ist daher die gute Aufklärung und Verschreibung durch einen Arzt oder eine Ärztin) sowie die strenge Beachtung von Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen.

Wichtig ist es auch, genau auf das Vorliegen von Nahrungsmittelunverträglichkeiten zu untersuchen und im Falle von z.B. einer Laktoseunverträglichkeit Laktose-freie Medikamente zu verschreiben. Auch können sich Nahrungsmittelunverträglichkeiten im Laufe der Erkrankung entwickeln.

Die Tabelle 2 ist nicht als abschließend zu betrachten und stellt nur eine Auswahl an Publikationen dar:

Übersichtsartikel	Vorgeschlagene Therapieoptionen
Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022 <sup>9</sup>	<p><u>Orthostatische Dysfunktion</u> (wenn keine Kontraindikationen): Vermehrtes Trinken, v.a. vor dem ersten morgendlichen Aufrichten, erhöhte orale Salzzufuhr/Elektrolytlösungen, Stützstrümpfe hoch/Leibbinden. Wenn nicht-medikamentös ausgeschöpft, off-label Medikamente: Kardioselektive <math>\beta</math>-Blocker/Ivabradin (je nach Blutsdrucksituation), Pyridostigmin, Fludrokortison, Midodrin. Immer Gradwanderung zwischen Wirkung und Verträglichkeit.</p> <p><u>Schlafstörungen</u> (wenn keine Kontraindikationen): Melatonin 2-5mg z.B. in retardierter Form, Antihistaminika der ersten Generation, Tryptophan, auch niedrig dosierte Antidepressiva wie Trazodon können helfen.</p> <p><u>Schmerzen</u> (wenn keine Kontraindikationen): Behandlung nach dem Prinzip der multimodalen Schmerztherapie, ev. Pregabalin. Kein Amitriptylin bei Tachykardie und POTS.</p> <p><u>Infektionskontrolle</u> (wenn keine Kontraindikationen): Behandlung einer möglichen Reaktivierung von Viren, Kontrolle auf Ig-Mangel</p> <p><u>Sekundäre Depression</u>: Psychotherapeutische Unterstützung It Grande et al. 2023<sup>33</sup></p> <p><u>Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel</u> (wenn keine Kontraindikationen): Proteinreiche Ernährung mit ausreichend ungesättigten Fettsäuren z.B. Omega 3. Ausgleich eines Eisen-, Folsäure-, Vitamin D- und/oder Vitamin B12-Mangels, ev. Therapieversuch mit Ribose, Carnitin, Coenzym Q10, N-Acetyl-Cystein, Nikotinamidadenindinukleotid (NADH), Magnesium, Selen und/oder Zink zur Unterstützung des Energiestoffwechsels oder der Redox-Balance. Schwer kranke Patient:innen sind teilweise auf pürierte Kost oder hochkalorische Trinknahrung angewiesen, sehr schwer Erkrankte müssen per Jejunalsonde ernährt werden.</p> <p><u>Mastzellenüberaktivierungssyndrom</u> (wenn keine Kontraindikationen): H1- und H2-Antihistaminika, eventuell ergänzt um einen Mastzellstabilisator wie Cromoglicinsäure oder Ketotifen.</p>
Davis et al. 2023 <sup>107</sup>	<p>In dieser Publikation werden in Tabelle 1 medikamentöse Behandlungskandidaten aufgezählt.</p> <p><u>Orthostatische Dysfunktion</u>: siehe Renz-Polster &amp; Scheibenbogen<sup>9</sup></p> <p><u>Kognitive Dysfunktion</u>: Therapieversuch ähnlich wie bei Postkonkussionssyndrom, v.a. auch bei ME/CFS nach Trauma: Ev. EMDR sinnvoll bzw. Polyvagaltheorie-basierte Therapien</p> <p><u>Fatigue</u>: Coenzym Q10, D-Ribose</p> <p><u>Schmerz, Fatigue, neurologische Symptome</u> Low-Dose Naltrexon (LDN)</p> <p><u>Fatigue, Reizempfindlichkeit, nicht erholsamer Schlaf, Brain-Fog</u>: Low-Dose Aripiprazol (LDA)</p> <p><u>Autoimmunität</u>: BC007, dzt. nur im Rahmen von Studien</p> <p><u>Mikroclots und abnormale Gerinnung</u>: Antikoagulantien</p> <p><u>Virale Persistenz bei SARS-CoV-2</u>: Paxlovid</p> <p><u>Virale Persistenz (Reaktivierungen wie EBV, HCMV und VZV)</u>: Entspr. Antivirale Medikamente</p>

	<p><u>Endothelfunktion, Mikrozirkulation, Entzündungsmarker und oxidativer Stress</u>: Pycnogenol, Sulodexid</p> <p><u>Mastzellenüberaktivierung</u>: H1 und H2 Antihistaminika, v.a. Famotidin</p> <p><u>Dysautonomie</u>: Transdermale Vagusstimulation</p> <p><u>Gastrointestinale Symptome</u>: Probiotika</p>
<p>Charité Berlin: Empfehlungen für die Behandlung von Patient:innen mit schwerem postinfektiösen/ Post-Covid- 19 Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) (G93.3G)</p>	<p><a href="https://cfc.charite.de/weiterbildung/">https://cfc.charite.de/weiterbildung/</a> Einloggen bei DocCheck notwendig.</p> <p>Informationen zu Schlafstörungen, neuropathischen Schmerzen, off-label Therapien wie Mestinon (Pyridostigmin), Low-Dose Aripiprazol (LDA), Low-Dose Naltrexon (LDN), Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel</p>
<p>Empfehlungen für die Behandlung von Patient:innen mit schwerem postinfektiöses/ Post- COVID-19 Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) (G93.3G)</p>	<p><a href="https://cfc.charite.de/weiterbildung/">https://cfc.charite.de/weiterbildung/</a> <a href="https://mecfs.at/aerztinnen/#fortbildungen">https://mecfs.at/aerztinnen/#fortbildungen</a> Einloggen bei DocCheck notwendig.</p> <p>Therapieversuch bei akutem Krankheitsschub (PEM) oft nach Überanstrengung oder Infekt ausgelöst.</p> <p>Therapie der Schwerstbetroffenen<sup>92</sup></p>
<p>Das EUROMENE Consensus Protokoll<sup>5</sup></p>	<p>Empfehlungen für eine nicht-medikamentöse Linderung von ME/CFS-Symptomen in Bezug auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerzen</li> <li>- Schlaf</li> <li>- Ernährung</li> <li>- Weitere unterstützende Maßnahmen</li> </ul> <p>Medikamentöse Empfehlungen zur Linderung von ME/CFS-Symptomen in Bezug auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerzen</li> <li>- Schlaf</li> <li>- Dysautonomie, v.a. POTS</li> <li>- Antiallergisch/antiinflammatorisch</li> <li>- Nahrungsergänzungsmittel</li> </ul>

Joseph et al., 2022 <sup>108</sup>	Mestinon (Pyridostigmin)
Seton et al., 2024 <sup>73</sup>	<p>Antivirale Therapie und Immunmodulatoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nukleosid-Analoga</li> <li>- Immunmodulatoren</li> </ul> <p>Immundefunktionen:</p> <p>Inflammation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Low-Dose Naltrexon (LDN)</li> <li>- Mastzellenstabilisatoren</li> </ul> <p>Autoimmunität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Immunsuppression</li> <li>- Immunadsorption</li> </ul> <p>Immundefizienz</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IVIG</li> </ul> <p>Zelluläre, metabolische Abweichungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antioxidantien</li> <li>- Hochenergetische Verbindungen und Substrate des TCA-Zyklus</li> <li>- Mitochondrien-modulierende Nährstoffe</li> </ul> <p>Gastrointestinale Dysfunktionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Probiotika</li> </ul> <p>Neurologische Dysfunktionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SSRIs, SNRIs</li> <li>- Lisdexamfetamine</li> <li>- Nahrungsergänzungsmittel</li> <li>- Fludrocortison</li> <li>- Siehe auch Inflammation</li> </ul> <p>Neuroendokrine Dysfunktionen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlungen mit peripher zugeführten Hormonen je nach Mangel (Low-Dose Hydroxycortison, DHEA, Triiodothyronine)</li> </ul>
ME/CFS Mayo Clinic Proceedings <sup>54</sup>	<p>Empfehlungen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>PEM</u>: Pacing, tracker devices oder Tagebücher</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Pathologische Fatigue</u>: Pacing, LDN, LDA, entzündungshemmende Diäten, Nahrungsergänzungsmittel, Behandlung von Nährstoffmangel</li> <li>- <u>Schlafstörungen</u>: Melatonin, Trazodon, Suvorexant, Doxepin/trizyklische Antidepressiva, Gabapentin/Pregabalin</li> <li>- <u>Kognitive Dysfunktionen</u>: Tagebuchführung, Gedächtnisstützen, Ergotherapie, LDN, LDA, vorsichtiger Einsatz von Stimulanzen</li> <li>- <u>Orthostatische Intoleranz</u>: Flüssigkeit/Elektrolyte/Kompression, Fludrokortison, Midodrin, Propranolol, Pyridostigmin, Guanfacin (am besten nach Subtyp des posturalen orthostatischen Tachykardiesyndroms oder Kippvitalzeichen richten)</li> <li>- <u>Schwindel/Benommenheit</u>: POTS und Therapie, vestibuläre Therapie, niedrig dosierter selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer in Betracht ziehen</li> <li>- <u>Muskel- oder Gelenkschmerzen</u>: Schmerzmittel, Duloxetin, Milnacipran, Pregabalin, Gabapentin, trizyklische Antidepressiva, LDN</li> <li>- <u>Neuropathie</u>: Pregabalin, Gabapentin, trizyklische Antidepressiva, Kompressions- oder Korsetttherapie</li> <li>- <u>Licht-/Reizempfindlichkeit</u>: Kopfhörer mit Geräuschunterdrückung, getönte Brillen, Verringerung der Exposition, LDA</li> <li>- <u>Gastrointestinale Symptome</u>: Entzündungshemmende Diäten, kleine Mahlzeiten, Pro-/Synbiotika, Antihistaminika, Ballaststoffe</li> </ul>
Bateman Horner Center: ME/CFS Guidebook	<a href="https://batemanhornercenter.org/education/mecfs-guidebook/">https://batemanhornercenter.org/education/mecfs-guidebook/</a>

Tabelle 2: Publikationen, die orientierende Behandlungsvorschläge liefern, da es hierfür bereits erste schwache Evidenzen gibt

## Unterkapitel 4: Soziale Absicherung von ME/CFS Betroffenen

Neben den fehlenden medizinischen Strukturen, sind auch die Strukturen im Sozialsystem nicht auf ME/CFS-Betroffene ausgerichtet. Obwohl ein Großteil der Betroffenen nicht arbeitsfähig und ein Viertel sogar bettlägerig und pflegebedürftig ist<sup>87,88,89</sup>, gibt es gravierende Probleme bei der behördlichen Anerkennung von Berufsunfähigkeitspension, Pflegestufe oder Behindertengrad und den damit verbundenen Unterstützungsleistungen. Trotz verbindlicher ICD Kodierung von ME/CFS (ICD-10 G93.3), ist die Erkrankung meist nicht ausreichend be- und anerkannt.<sup>22</sup> Damit wird auch der Schweregrad der Erkrankung oft falsch eingeschätzt.

Aus Erfahrungen und Umfragen der ÖG ME/CFS unter Betroffenen, sind für eine Anerkennung von ME/CFS in den meisten Fällen langjährige Gerichtsverfahren notwendig – oft auch ohne Erfolg. In vielen Fällen wird die Diagnose ME/CFS nicht in sozialrechtliche Gutachten übernommen oder ME/CFS wird in alternative Diagnosen umgewandelt, die im Bereich der psychischen Erkrankungen liegen. Betroffene erhalten in diesen Fällen eventuell Anspruch auf Unterstützung, dieser ist aber bei einer Einstufung mittels psychischer Diagnose mit Auflagen verbunden, die dem Zustand der Betroffenen schaden. Die Situation der Betroffenen ist daher zusätzlich zur mangelnden medizinischen Versorgung auch in Bezug auf Existenzsicherung und soziale Absicherung erschreckend schlecht.

## Unterkapitel 5: Mangelhafte Forschungsförderung

Die Forschung zu ME/CFS ist besonders in Bezug auf die hohe Zahl der Betroffenen und die Schwere der Krankheitslast (siehe oben) international dramatisch unterfinanziert.<sup>109,110</sup> Bisherige Forschungsinitiativen wurden vor allem durch private Gelder und Stiftungen ermöglicht. Forschung ist dringend im Bereich der Identifikation eines Biomarkers zur Diagnose und zur Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten notwendig. Durch die Pandemie und die stark erhöhte Zahl an ME/CFS-Betroffenen steigen Forschungsinteresse und sehr langsam auch nationale Forschungsförderungen.

Auf EU-Ebene wurde 2020 mit Unterstützung aller österreichischen Parteien eine Resolution verabschiedet, die Forschungsgelder für die Diagnose und Behandlung von ME/CFS sichern soll.<sup>109</sup> Eine Umsetzung durch die EU-Kommission hat bisher nicht stattgefunden. In Österreich wurde 2023 ein Entschließungsantrag einstimmig im Parlament beschlossen, der unter anderem eine Unterstützung von ME/CFS Forschung fordert.<sup>111</sup> Während zum Beispiel in Deutschland große Forschungsinvestitionen zu Long Covid auch ME/CFS umfassen, gibt es in Österreich dazu aktuell keine Umsetzung.

## Weitere Informationen

Weitere Informationen finden sich auf der Seite der ÖG ME/CFS: <https://mecfs.at/>

Für **Mediziner:innen** bietet die ÖG ME/CFS neben regelmäßigen Fortbildungen auch eine On-Demand Fortbildung sowie weiterführende Informationen, Literatur und Ressourcen an: <https://mecfs.at/aerztinnen/>

Für **Betroffene** bietet die ÖG ME/CFS eine online Selbsthilfegruppe, in der sich Betroffene austauschen und gegenseitig unterstützen können. Für Betroffene in finanzieller Notlage verwaltet die ÖG ME/CFS einen durch Spendengelder finanzierten Unterstützungsfonds: <https://mecfs.at/betroffene/>

## Referenzen

1. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 2022; **28**(5): 911-23.
2. BMSGPK. Informationen zu Long COVID für Bevölkerung, Betroffene und Fachpersonal. 8 September 2023. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Corona/long-covid.html>.
3. Gesundheit Österreich GmbH. Long Covid: Status-quo, Problemlagen und Herausforderungen in der Versorgung. January 2022 to December 2023. . 2023. [https://goeg.at/long\\_covid](https://goeg.at/long_covid).
4. Arbeitsgruppe des Obersten Sanitätsrates zum Thema spezifische Versorgungsstrukturen für Menschen mit postakuten Infektionssyndromen. Manifest: Empfehlung zur Versorgung vom Menschen mit postakuten Infektionssyndromen (PAIS), 2023.
5. Nacul L, Authier FJ, Scheibenbogen C, et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUROMENE): expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe. *Medicina* 2021; **57**(5): 510.
6. NICE. Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy)/Chronic Fatigue Syndrome: Diagnosis and Management. NICE Guideline [NG206]. 29 October 2021. , 2021.
7. U.S. ME/CFS Clinician Coalition. Diagnosing and treating Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). U.S. ME/CFS clinician coalition. Version 2.2020. <https://batemanhornecenter.org/wp-content/uploads/filebase/Diagnosing-and-Treating-MECFS-Handout-V2.pdf> (accessed July 2020).
8. Vink M, Vink-Niese A. The updated nice guidance exposed the serious flaws in cbt and graded exercise therapy trials for me/cfs. *Healthcare*; 2022: MDPI; 2022. p. 898.
9. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Die Innere Medizin* 2022; **63**(8): 830-9.
10. Rohrhofer J, Hauser L, Lettenmaier L, et al. Immunological Patient Stratification in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Preprints; 2023.
11. Xiong R, Gunter C, Fleming E, et al. Multi-'omics of gut microbiome-host interactions in short- and long-term myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Cell Host Microbe* 2023; **31**(2): 273-87.e5.
12. Peppercorn K, Edgar CD, Kleffmann T, Tate WP. A pilot study on the immune cell proteome of long COVID patients shows changes to physiological pathways similar to those in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Scientific Reports* 2023; **13**(1): 22068.
13. Renz-Polster H, Scheibenbogen C. Wenn COVID nicht aufhört: Post-COVID-Verläufe mit Fatigue und Belastungsintoleranz. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2022; **147**(20): 1320-30.
14. Bakken IJ, Tveito K, Gunnes N, et al. Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Medicine* 2014; **12**(1): 167.
15. Lim E-J, Ahn Y-C, Jang E-S, Lee S-W, Lee S-H, Son C-G. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine* 2020; **18**(1): 100.

16. Solomon L, Reeves WC. Factors Influencing the Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome. *Archives of Internal Medicine* 2004; **164**(20): 2241-5.
17. KBV. Stellungnahme: Öffentliche Anhörung Im Ausschuss Für Gesundheit Des Dt. Bundestages Am 19. April 2023.  
[https://www.bundestag.de/resource/blob/943000/60468062de2e557ef6436afb4e5c9173/20\\_14\\_00\\_95-5- Kassenaerztliche-Bundesvereinigung\\_ME-CFS\\_nicht-barrierefrei-data.pdf](https://www.bundestag.de/resource/blob/943000/60468062de2e557ef6436afb4e5c9173/20_14_00_95-5- Kassenaerztliche-Bundesvereinigung_ME-CFS_nicht-barrierefrei-data.pdf).
18. Vahratian A, Lin JS, Bertolli J, Unger ER. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Adults: United States, 2021-2022. *NCHS Data Brief* 2023; (488): 1-8.
19. Legler F, Meyer-Arndt L, Mödl L, et al. Long-term symptom severity and clinical biomarkers in post-COVID-19/chronic fatigue syndrome: results from a prospective observational cohort. *eClinicalMedicine* 2023; **63**: 102146.
20. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Reviews on Environmental Health* 2015; **30**(4): 223-49.
21. Jason LA, Katz BZ, Sunnquist M, Torres C, Cotler J, Bhatia S. The Prevalence of Pediatric Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in a Community-Based Sample. *Child Youth Care Forum* 2020; **49**(4): 563-79.
22. Österreichische Gesellschaft für ME/CFS. ME/CFS Report Österreich 2021. 2021.  
<https://mecfs.at/wp-content/uploads/Report-ME-CFS-Oesterreich-2021.pdf>
23. Jason L, Torres-Harding S, Njoku MG. The Face of CFS in the U.S. *The CIFIDS Chronicle* 2006: 16-21.
24. Weir W, Speight N. ME/CFS: Past, Present and Future. *Healthcare* 2021; **9**(8): 984.
25. Jason LA, Behrends U, Blitshteyn S, et al. Die Übersicht zur aktuellen Evidenz ignoriert die aktuelle Evidenz. *Der Nervenarzt* 2023.
26. Thoma M, Froehlich L, Hattesoehl DBR, Quante S, Jason LA, Scheibenbogen C. Why the Psychosomatic View on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Is Inconsistent with Current Evidence and Harmful to Patients. *Medicina* 2024; **60**(1): 83.
27. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest* 2021; **160**(2): 642-51.
28. Lim E-J, Kang E-B, Jang E-S, Son C-G. The prospects of the two-day cardiopulmonary exercise test (CPET) in ME/CFS patients: a meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine* 2020; **9**(12): 4040.
29. Appelman B, Charlton BT, Goulding RP, et al. Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID. *Nature Communications* 2024; **15**(1): 17.
30. Kielland A, Liu J, Jason LA. Do diagnostic criteria for ME matter to patient experience with services and interventions? Key results from an online RDS survey targeting fatigue patients in Norway. *J Health Psychol* 2023; **28**(13): 1189-203.
31. McManimen SL, McClellan D, Stoothoff J, Jason LA. Effects of unsupportive social interactions, stigma, and symptoms on patients with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *J Community Psychol* 2018; **46**(8): 959-71.
32. Chu L, Elliott M, Stein E, Jason LA. Identifying and Managing Suicidality in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)* 2021; **9**(6).

33. Grande T, Grande B, Gerner P, et al. The Role of Psychotherapy in the Care of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Medicina* 2023; **59**(4): 719.
34. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine* 2011; **270**(4): 327-38.
35. Carruthers BM. Definitions and aetiology of myalgic encephalomyelitis: how the Canadian consensus clinical definition of myalgic encephalomyelitis works. *J Clin Pathol* 2007; **60**(2): 117-9.
36. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* 2015; **30**(4): 223-49.
37. Jason LA, Sunnquist M. The Development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, Expanded, Brief, and Pediatric Versions. *Frontiers in Pediatrics* 2018; **6**.
38. Bond J, Nielsen T, Hodges L. Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021; **18**(5): 2366.
39. Franklin JD, Graham M. Repeated maximal exercise tests of peak oxygen consumption in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior* 2022; **10**(3): 119-35.
40. Kell DB, Pretorius E. The potential role of ischaemia-reperfusion injury in chronic, relapsing diseases such as rheumatoid arthritis, Long COVID, and ME/CFS: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Biochem J* 2022; **479**(16): 1653-708.
41. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol* 2022; **21**(1): 148.
42. Pretorius E, Vlok M, Venter C, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol* 2021; **20**(1): 172.
43. Turner S, Laubscher GJ, Khan MA, Kell DB, Pretorius E. Accelerating discovery: A novel flow cytometric method for detecting fibrin(ogen) amyloid microclots using long COVID as a model. *Heliyon* 2023; **9**(9): e19605.
44. Schlick S, Lucio M, Wallukat G, et al. Post-COVID-19 Syndrome: Retinal Microcirculation as a Potential Marker for Chronic Fatigue. *International Journal of Molecular Sciences* 2022; **23**(22): 13683.
45. Wood E, Hall KH, Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A possible approach to SARS-CoV-2 'long-haulers'? *Chronic Dis Transl Med* 2021; **7**(1): 14-26.
46. Hejbøl EK, Harbo T, Agergaard J, et al. Myopathy as a cause of fatigue in long-term post-COVID-19 symptoms: Evidence of skeletal muscle histopathology. *Eur J Neurol* 2022; **29**(9): 2832-41.
47. Rutherford G, Manning P, Newton JL. Understanding muscle dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Journal of aging research* 2016; **2016**.
48. Nacul L, de Barros B, Kingdon CC, et al. Evidence of clinical pathology abnormalities in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) from an analytic cross-sectional study. *Diagnostics* 2019; **9**(2): 41.

49. Ghali A, Lacout C, Ghali M, et al. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with Myalgic encephalomyelitis/Chronic fatigue syndrome. *Scientific Reports* 2019; **9**(1): 18817.
50. Lien K, Johansen B, Veierød MB, et al. Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiological Reports* 2019; **7**(11): e14138.
51. Van Der Togt V, Rossman JS. Hypothesis: inflammatory acid-base disruption underpins Long Covid. *Frontiers in Immunology* 2023; **14**.
52. Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, et al. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *Journal of Translational Medicine* 2021; **19**(1): 159.
53. Breedveld E, Charlton B, Appelman B, et al. Physical exertion worsens symptoms in patients with post-COVID condition: Post-exertional malaise in patients with post-COVID condition; 2023.
54. Grach SL, Seltzer J, Chon TY, Ganesh R. Diagnosis and Management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 2023; **98**(10): 1544-51.
55. Bragée B, Michos A, Drum B, Fahlgren M, Szulkin R, Bertilson BC. Signs of intracranial hypertension, hypermobility, and craniocervical obstructions in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in neurology* 2020: 828.
56. Galosi E, Falco P, Di Pietro G, et al. The diagnostic accuracy of the small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire (SFN-SIQ) for identifying pure small fiber neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2022; **27**(4): 283-90.
57. Frontera JA, Guekht A, Allegri RF, et al. Evaluation and treatment approaches for neurological post-acute sequelae of COVID-19: A consensus statement and scoping review from the global COVID-19 neuro research coalition. *Journal of the Neurological Sciences* 2023: 120827.
58. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Autoimmunity reviews* 2020; **19**(6): 102527.
59. Sachau J, Enax-Krumova E. Small-Fiber-Neuropathien. *DGNeurologie* 2022; **5**(6): 487-98.
60. The International Consortium on Ehlers-Danlos Syndromes & Related Disorders. Diagnosekriterien für das hypermobile Ehlers-Danlos Syndrom (hEDS). 2020. <https://www.ehlers-danlos.com/wp-content/uploads/2020/11/heds-diagnostic-checklist-german.pdf>.
61. Blitshteyn S. Dysautonomia, Hypermobility Spectrum Disorders and Mast Cell Activation Syndrome as Migraine Comorbidities. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2023; **23**(11): 769-76.
62. Nicholson LL, Rao PJ, Lee M, Wong TM, Cheng RHY, Chan C. Reference values of four measures of craniocervical stability using upright dynamic magnetic resonance imaging. *La radiologia medica* 2023; **128**(3): 330-9.
63. Nakanishi K, Tanaka N, Kamei N, et al. Use of prone position magnetic resonance imaging for detecting the terminal filum in patients with occult tethered cord syndrome. *J Neurosurg Spine* 2013; **18**(1): 76-84.
64. Ray JC, Pham X, Foster E, et al. The prevalence of headache disorders in Postural Tachycardia Syndrome: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Cephalalgia* 2022; **42**(11-12): 1274-87.

65. Novak P, Giannetti MP, Weller E, Hamilton MJ, Castells M. Mast cell disorders are associated with decreased cerebral blood flow and small fiber neuropathy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022; **128**(3): 299-306 e1.
66. Cvejic E, Birch RC, Vollmer-Conna U. Cognitive Dysfunction in Chronic Fatigue Syndrome: a Review of Recent Evidence. *Curr Rheumatol Rep* 2016; **18**(5): 24.
67. Murga I, Aranburu L, Gargiulo PA, Gómez-Esteban J-C, Lafuente J-V. The maintained attention assessment in patients affected by Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a reliable biomarker? *Journal of Translational Medicine* 2021; **19**(1): 494.
68. Aoun Sebaiti M, Hainselin M, Gounden Y, et al. Systematic review and meta-analysis of cognitive impairment in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Sci Rep* 2022; **12**(1): 2157.
69. Victor MM, Müller Haas L, Grevet EH, Rohde LA. Successful Treatment of Post-COVID-19 ADHD-like Syndrome: A Case Report. *J Atten Disord* 2023; **27**(10): 1092-8.
70. Kim JM, Park KI, Choi SY, Park HE, Lee H, Bae HM. Dynamic alterations in cerebral hemodynamics measured by portable near-infrared spectroscopy in orthostatic hypotension and intolerance. *Am J Hypertens* 2023.
71. Okdahl T, Bertoli D, Brock B, et al. Study protocol for a multicentre, randomised, parallel group, sham-controlled clinical trial investigating the effect of transcutaneous vagal nerve stimulation on gastrointestinal symptoms in people with diabetes complicated with diabetic autonomic neuropathy: the DAN-VNS Study. *BMJ Open* 2021; **11**(1): e038677.
72. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. *J Clin Transl Endocrinol* 2022; **27**: 100284.
73. Seton KA, Espejo-Oltra JA, Giménez-Orenga K, Haagmans R, Ramadan DJ, Mehlsen J. Advancing Research and Treatment: An Overview of Clinical Trials in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) and Future Perspectives. *Journal of Clinical Medicine* 2024; **13**(2): 325.
74. Ruiz-Núñez B, Tarasse R, Vogelaar EF, Janneke Dijck-Brouwer D, Muskiet FA. Higher prevalence of “low T3 syndrome” in patients with chronic fatigue syndrome: a case–control study. *Frontiers in endocrinology* 2018: 97.
75. Moorkens G, Berwaerts J, Wynants H, Abs R. Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clinical endocrinology* 2000; **53**(1): 99-106.
76. Boneva RS, Lin J-MS, Unger ER. Early menopause and other gynecologic risk indicators for chronic fatigue syndrome in women. *Menopause (New York, NY)* 2015; **22**(8): 826.
77. Gräns H, Nilsson M, Dahlman-Wright K, Evengård B. Reduced levels of oestrogen receptor  $\beta$  mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of clinical pathology* 2006.
78. Scott LV, Teh J, Reznick R, Martin A, Sohaib A, Dinan TG. Small adrenal glands in chronic fatigue syndrome: a preliminary computer tomography study. *Psychoneuroendocrinology* 1999; **24**(7): 759-68.
79. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *Nature*. 2023 Nov;623(7985):139-148. doi: 10.1038/s41586-023-06651-y.
80. Ma Y, Zhang L, Wei R, et al. Risks of digestive diseases in long COVID: evidence from a population-based cohort study. *BMC Medicine* 2024; **22**(1): 14.

81. Nassar M, Nso N, Baraka B, et al. The association between COVID-19 and type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr* 2021; **15**(1): 447-54.
82. Taenzer M, Löffler-Ragg J, Schroll A, et al. Urine Metabolite Analysis to Identify Pathomechanisms of Long COVID: A Pilot Study. *Int J Tryptophan Res* 2023; **16**: 11786469231220781.
83. Molderings GJ, Brettner S, Homann J, Afrin LB. Mast cell activation disease: a concise practical guide for diagnostic workup and therapeutic options. *Journal of Hematology & Oncology* 2011; **4**(1): 10.
84. Valent P, Akin C, Bonadonna P, et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mast cell activation syndrome. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2019; **7**(4): 1125-33. e1.
85. Valent P, Akin C, Hartmann K, et al. Updated Diagnostic Criteria and Classification of Mast Cell Disorders: A Consensus Proposal. *Hemasphere* 2021; **5**(11): e646.
86. Weiler CR, Austen KF, Akin C, et al. AAAAI Mast Cell Disorders Committee Work Group Report: Mast cell activation syndrome (MCAS) diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **144**(4): 883-96.
87. Guenther S, Loebel M, Mooslechner AA, et al. Frequent IgG subclass and mannose binding lectin deficiency in patients with chronic fatigue syndrome. *Human immunology* 2015; **76**(10): 729-35.
88. Omidvari N, Jones T, Price PM, et al. First-in-human immunoPET imaging of COVID-19 convalescent patients using dynamic total-body PET and a CD8-targeted minibody. *Science Advances* 2023; **9**(41): eadh7968.
89. Cervia-Hasler C, Brüningk SC, Hoch T, et al. Persistent complement dysregulation with signs of thromboinflammation in active Long Covid. *Science* 2024; **383**(6680): eadg7942.
90. Sedky K, Gaisl T, Bennett DS. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Joint Hypermobility Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 2019; **15**(2): 293-9.
91. Vink M, Vink-Niese F. Work Rehabilitation and Medical Retirement for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Patients. A Review and Appraisal of Diagnostic Strategies. *Diagnostics (Basel)* 2019; **9**(4).
92. Montoya JG, Dowell TG, Mooney AE, Dimmock ME, Chu L. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)* 2021; **9**(10).
93. Baxter H, Speight N, Weir W. Life-Threatening Malnutrition in Very Severe ME/CFS. *Healthcare* 2021; **9**(4): 459.
94. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One* 2015; **10**(7): e0132421.
95. Nacul LC, Lacerda EM, Campion P, et al. The functional status and well being of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and their carers. *BMC Public Health* 2011; **11**(1): 402.
96. Brittain E, Muirhead N, Finlay AY, Vyas J. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Major Impact on Lives of Both Patients and Family Members. *Medicina (Kaunas)* 2021; **57**(1).
97. IQWiG. Aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisstand zu Myalgischer Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrom (ME/CFS). 2023.



98. Ghali A, Lacout C, Fortrat J-O, Depres K, Ghali M, Lavigne C. Factors Influencing the Prognosis of Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Diagnostics* 2022; **12**(10): 2540.
99. Sommerfelt K, Schei T, Seton KA, Carding SR. Assessing Functional Capacity in ME/CFS: A Patient Informed Questionnaire. Preprints; 2023.
100. Habermann-Horstmeier L, Horstmeier LM. Die ärztliche Wahrnehmung von ME/CFS-Erkrankten (myalgische Enzephalomyelitis/chronisches Fatigue-Syndrom) als „schwierige Patienten“. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2023.
101. Tschopp R, König RS, Rejmer P, Paris DH. Health system support among patients with ME/CFS in Switzerland. *J Taibah Univ Med Sci* 2023; **18**(4): 876-85.
102. Melby L, Nair Rd. 'We have no services for you... so you have to make the best out of it': A qualitative study of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome patients' dissatisfaction with healthcare services. *Health Expectations* 2024; **27**(1): e13900.
103. Froehlich L, Hattesoehl DBR, Jason LA, Scheibenbogen C, Behrends U, Thoma M. Medical Care Situation of People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in Germany. *Medicina (Kaunas)* 2021; **57**(7).
104. Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. *Frontiers in Medicine* 2023; **10**.
105. Mirin AA, Dimmock ME, Jason LA. Research update: The relation between ME/CFS disease burden and research funding in the USA. *Work* 2020; **66**(2): 277-82.
106. Wormgoor MEA, Rodenburg SC. Focus on post-exertional malaise when approaching ME/CFS in specialist healthcare improves satisfaction and reduces deterioration. *Frontiers in Neurology* 2023; **14**.
107. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature Reviews Microbiology* 2023; **21**(3): 133-46.
108. Joseph P, Pari R, Miller S, et al. Neurovascular Dysregulation and Acute Exercise Intolerance in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pyridostigmine. *Chest* 2022; **162**(5): 1116-26.
109. European Parliament. Underfunding of biomedical research into Myalgic Encephalomyelitis is unjustified, say MEPs. Press Room. 2020. <https://www.europarl.europa.eu/news/en/press-room/20200425IPR77906/underfunding-of-biomedical-research-into-myalgic-encephalomyelitis-is-unjustified>.
110. Smith K. Women's health research lacks funding - in a series of charts. *Nature* 2023; **617**(7959): 28-9.
111. Österreichische Gesellschaft für ME/CFS. Politik - ME/CFS Entschließungsantrag. 2024. <https://mecfs.at/politik/-petition>.