

Pilotstudie zu ME/CFS in Folge von Infektionskrankheiten bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen

Paulina Céline Meidel

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health
der Technischen Universität München zur Erlangung einer
Doktorin der Medizin (Dr. med.)
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Gabriele Multhoff

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Uta Behrends
2. apl. Prof. Dr. Gerhard Rammes

Die Dissertation wurde am 16.02.2024 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch
die TUM School of Medicine and Health am 04.06.2024 angenommen.

Teile der Arbeit wurden veröffentlicht in Pricoco, R., Meidel, P., Hofberger, T., Zietemann, H., Mueller, Y., Wiehler, K., Michel, K., Paulick, J., Leone, A., Haegele, M., Mayer-Huber, S., Gerrer, K., Mittelstrass, K., Scheibenbogen, C., Renz-Polster, H., Mihatsch, L., & Behrends, U. (2024). One-year follow-up of young people with ME/CFS following infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus. *Frontiers in Pediatrics, 11*, 1266738. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1266738>

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit die männliche Sprachform bei personenbezogenen Substantiven und Pronomen verwendet. Dies impliziert jedoch keine Benachteiligung anderer Geschlechter, sondern soll im Sinne der sprachlichen Vereinfachung als geschlechtsneutral zu verstehen sein.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	10
1. Einleitung	14
1.1 Einführung	14
1.2 Stand der Wissenschaft	14
1.2.1 Epidemiologie	14
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	15
1.2.3 Klinisches Bild	17
1.2.4 Versorgungssituation	18
1.2.5 Diagnose	20
1.2.6 Therapie	22
1.2.7 Prognose	23
1.3 Zielsetzung der eigenen Arbeit	23
2. Material und Methoden	25
2.1 Material	25
2.1.1 Datenquellen	25
2.1.2 Fragebögen	25
2.1.3 Studienpopulation	26
2.1.4 Werbematerial	27
2.1.5 Rekrutierungszeitraum, Studienzentrum, Sponsoren und Ethikvotum	29
2.2 Methoden	29
2.2.1 Rekrutierungsablauf	29
2.2.2 Verlaufskontrollen	30
2.2.3 Ablauf der Studienbesuche	31
2.2.4 Klinische Untersuchung	32

2.2.5 Technische Untersuchungen und Konsile	34
2.2.6 Laboruntersuchungen	34
2.2.7 10 Minuten-Stehetest	37
3. Ergebnisse	39
3.1 Demographische Daten	40
3.2 Krankheitsbeginn	40
3.3 Medizinische Vorgeschichte	43
3.4 Familienanamnese	45
3.5 Aktuelle Erkrankung und Krankheitsverlauf	47
3.5.1 Diagnosekriterien	47
3.5.1.1 Kanadische Konsensuskriterien (CCC)	47
3.5.1.2 Kriterien des klinisch-diagnostischen Arbeitsblatts von Rowe und Kollegen (CDW-R)...	48
3.5.1.3 Vergleich unterschiedlicher Diagnosekriterien	52
3.5.1.4 Fukuda-Kriterien	53
3.5.2 Grad der Funktionseinschränkung	54
3.5.3 Ausmaß und Schweregrad der Fatigue	56
3.5.4 Klinisches Bild	57
3.5.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	63
3.5.5.1 Short Form-36 Health Survey	63
3.5.5.2 Pediatric Quality of Life Inventory	65
3.5.5.3 Vergleich von Short Form-36 Health Survey und Pediatric Quality of Life Inventory	66
3.5.6 Befunde der klinischen Untersuchung	67
3.5.7 Befunde der technischen Untersuchungen	68
3.5.8 Befunde der Laboruntersuchungen	68
3.5.9 Interpretation des 10 Minuten-Stehetests	71
3.6 Therapie	72
3.7 Versorgungssituation	75

3.7.1 Gesundheitssystem	75
3.7.2 Schulsituation	78
4. Diskussion	79
4.1 Ätiologische und pathophysiologische Modelle	79
4.1.1 Prädisponierende Faktoren	80
4.1.2 Auslösende Faktoren	80
4.1.2.1 <i>Infektiöse Trigger</i>	81
4.1.2.2 <i>Nicht-infektiöse Trigger</i>	81
4.1.3 Pathogenetische Faktoren	82
4.1.3.1 <i>Immundysregulation</i>	82
4.1.3.2 <i>Kreislaufstörungen</i>	84
4.1.3.3 <i>Neuroendokrine Störungen</i>	85
4.1.3.4 <i>Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung</i>	85
4.1.3.5 <i>Metabolische Störungen</i>	86
4.1.3.6 <i>Genetik</i>	87
4.1.4 Aufrechterhaltende Faktoren	88
4.2 Diagnosestellung in der Pädiatrie	88
4.2.1 Rationale der eingesetzten Diagnosekriterien	89
4.2.2 Mangelnde Spezifität und Sensitivität der Fukuda-Kriterien	89
4.2.3 Vergleich der eingesetzten Diagnosekriterien	90
4.3 Herausforderungen bei der Erfassung von Fatigue	92
4.3.1 Funktionseinschränkungen als Maß für die Fatigue-bedingte Krankheitslast	92
4.3.2 Zusätzlicher Informationsgewinn durch gezielte Messung der Fatigue	93
4.3.3 Eingesetzte Messinstrumente der Fatigue im Vergleich	93
4.4 Klinisches Bild im Altersvergleich	94
4.4.1 Altersabhängige Unterschiede der Symptomatik	94
4.4.2 Diskrepanzen zwischen der Erfassung mit unterschiedlichen Messinstrumenten	99

4.4.3 Bedeutung der altersabhängigen Besonderheiten für die Diagnosestellung	100
4.5 Rolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	101
4.5.1 Studienpopulation im Vergleich mit der pädiatrischen Literatur	102
4.5.2. Rationale der eingesetzten Messinstrumente	103
4.5.3 Rückschlüsse aus der vergleichenden Analyse der Lebensqualität	104
4.6 Krankheitsverlauf der Studienpopulation	106
4.6.1 Herausforderungen bei der Definition von Genesung	106
4.6.2 Mögliche Messinstrumente für Genesung	106
4.6.3 Das klinische Bild im Krankheitsverlauf	108
4.6.4 Orthostatische Intoleranz im Krankheitsverlauf	108
4.6.5 Lebensqualität im Krankheitsverlauf	108
4.7 Medizinische Versorgungssituation der Studienpopulation	109
4.7.1 Zugang zu spezialisierter Versorgung	110
4.7.2 Bedeutung von Aufklärungsarbeit	111
4.7.3 Krankheitsmanagement	111
4.7.4 Aufbau lokaler, interdisziplinärer Versorgungsstrukturen	113
4.7.5 Notwendigkeit einer nationalen Versorgungsstrategie	113
4.7.6 Konzepte für die Rehabilitation	114
4.8 Rückschlüsse aus der schulischen Versorgungssituation der Studienpopulation	115
4.8.1 Schulfehltag als Indikator für Verbesserungsbedarf	115
4.8.2 Konzepte für die Beschulung	116
4.8.3 Aufklärung in Schulen	117
4.9 Beurteilung der eingesetzten Messinstrumente im Überblick	118
4.9.1 Getrennte Befragung von Patienten und Eltern	118
4.9.2 Ausblick auf objektive Messinstrumente	119
4.9.3 Bedeutung von Laboruntersuchungen	120
4.9.4 Herausforderungen beim 10 Minuten-Stehetest	121

4.9.5 Weiterentwicklung eingesetzter Dokumentations- und Fragebögen	122
4.10 Repräsentativität der Studienpopulation	123
4.10.1 Beurteilung anhand definierter Einschlusskriterien	123
4.10.2 Vergleich verschiedener Trigger	125
4.10.3 Herausforderungen durch psychiatrische Differenzialdiagnosen	125
4.11 Wesentliche Limitationen dieser Arbeit	127
5. Ausblick	128
Zusammenfassung	130
Literaturverzeichnis	132
Anhang	153
Anhang A: Geräte und Verbrauchsmaterial	153
Anhang B: Dokumentationsbögen	155
Anhang B1: Zielgrößen	155
Anhang B2: Medizinische Vorgeschichte	157
Anhang B3: Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld	158
Anhang B4: Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale (Bell, 1994)	161
Anhang B5: Chalder Fatigue Scale (Chalder et al., 1993)	162
Anhang B6: Symptom Inventory (Tonset) modifiziert nach Wagner et al. (2005)	163
Anhang B7: Leitfaden für den Fragebogen „SF-36“ für ältere Kinder und Jugendliche	164
Anhang C: Diagnosekriterien	165
Anhang C1: Kanadische Konsensuskriterien (Carruthers et al., 2003)	165
Anhang C2: Klinisch-diagnostisches Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen (Rowe et al., 2017)	166
Anhang C3: Fukuda-Kriterien (Fukuda et al., 1994)	167
Anhang D: Werbematerial	168
Anhang E: Technische und Laboruntersuchungen	169
Anhang F: Evaluationsbögen für Schulbesuche	173

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Geschlechtsbezogene Altersverteilung bei Krankheitsbeginn und Rekrutierung	40
Abbildung 2. Verteilung der infektiösen Trigger	41
Abbildung 3. Erkrankungen in der Familie	46
Abbildung 4. Positive Diagnosescores im Krankheitsverlauf	47
Abbildung 5. Positive CCC im Krankheitsverlauf	48
Abbildung 6. Positive Kriterien des CDW-R im Krankheitsverlauf	49
Abbildung 7. ME/CFS-Schweregrad gemäß CDW-R im Krankheitsverlauf	50
Abbildung 8. Individueller Verlauf des ME/CFS-Schweregrads gemäß CDW-R	50
Abbildung 9. Schweregrad der Symptomkomplexe gemäß CDW-R im Krankheitsverlauf	51
Abbildung 10. Positive Diagnosescores mit post-exertioneller Malaise im Krankheitsverlauf	52
Abbildung 11. Positive Fukuda-Kriterien im Krankheitsverlauf	53
Abbildung 12. Positive Fukuda-Nebenkriterien im Krankheitsverlauf	53
Abbildung 13. Funktionseinschränkung gemäß Bell-Score im Krankheitsverlauf	55
Abbildung 14. Individueller Verlauf der Funktionseinschränkung gemäß Bell-Score	55
Abbildung 15. Anzahl und Intensität der Symptome im <i>Chalder Fatigue Scale</i> im Krankheitsverlauf ..	56
Abbildung 16. Häufigkeit und Schweregrad der Symptome im <i>Symptom Inventory</i> bei Rekrutierung ..	58
Abbildung 17. Individuelle Häufigkeit der Symptome im <i>Symptom Inventory</i> bei Rekrutierung	58
Abbildung 18. Belastungsgrad der Symptome im <i>Symptom Inventory</i> bei Rekrutierung	59
Abbildung 19. Gesamtbelastungsgrad der Symptome im <i>Symptom Inventory</i> im Krankheitsverlauf ..	60
Abbildung 20. Verlauf der Falldefinitions-Symptome im <i>Symptom Inventory</i>	61
Abbildung 21. Häufigkeit und Schweregrad der Falldefinitions-Symptome im <i>Symptom Inventory</i> im Krankheitsverlauf	62
Abbildung 22. Dimensionen der Lebensqualität im <i>Short Form-36 Health Survey</i> bei Rekrutierung ...	64
Abbildung 23. Dimensionen der Lebensqualität im <i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> bei Rekrutierung ..	65
Abbildung 24. Vergleich der Lebensqualität im Krankheitsverlauf	66
Abbildung 25. Vergleich der Lebensqualität nach Altersgruppen bei Rekrutierung	67
Abbildung 26. Verlauf der Herzfrequenz im 10 Minuten-Stehtest bei Rekrutierung	71
Abbildung 27. Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel bei Rekrutierung	72
Abbildung 28. Wirksamkeit der Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel	74
Abbildung 29. Wirksamkeit der Therapieverfahren	74
Abbildung 30. Krankheitstage bis Rekrutierung und Diagnosestellung	77
Abbildung 31. Schulfehlertage bis Rekrutierung	78

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Ausgewählte Differenzialdiagnosen gemäß Rowe et al. (2017)	21
Tabelle 2. Ausschlusskriterien angelehnt an Fukuda et al. (1994) und Jones et al. (2009)	28
Tabelle 3. Charakteristika der Pilotkohorte im Überblick	39
Tabelle 4. Zusätzliche Stressoren bei Krankheitsbeginn	42
Tabelle 5. Vorerkrankungen und Komorbiditäten	44
Tabelle 6. Mögliche Warnzeichen eines Immundefekts	45
Tabelle 7. Basislabordiagnostik bei Rekrutierung	70
Tabelle 8. Häufigste Medikamentenklassen und Substanzen bei Rekrutierung	73
Tabelle 9. Alltagsverrichtungen mit Unterstützungsbedarf	75
Tabelle 10. Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen seit Krankheitsbeginn	76
Tabelle 11. Altersabhängige Unterschiede der Symptomatik	96

Abkürzungsverzeichnis

AAT	α 1-Antitrypsin
ACE	<i>Angiotensin-converting enzyme</i>
ACTH	Adrenocorticotropin
AFP	Alpha-Fetoprotein
AK	Antikörper
ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Antikörper gegen Neutrophilenzytosplasma
Anti-CCP	zyklische Citrullin-Peptid-Antikörper
Anti-dsDNS	anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-Antikörper
AP50	Alternativweg
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
Bell-Score	<i>Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale</i>
β HCG	humanes Choriongonadotropin
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CCC	Kanadische Konsensuskriterien
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDW-R	<i>clinical diagnostic worksheet</i> von Rowe und Kollegen
CFC	Charité Fatigue Centrum
CFQ	<i>Chalder Fatigue Scale</i>
CH50	Klassischer Weg
CK	Kreatinkinase
cMRT	kraniale Magnetresonanztomographie
CMV	Zytomegalievirus
COVID-19	Coronaviruserkrankung 2019
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DSQ	<i>DePaul Symptom Questionnaire</i>
DZIF	Deutsches Zentrum für Infektionsforschung
EBNA-1	<i>Epstein-Barr nuclear antigen-1</i>
EBV	Epstein-Barr-Virus
EEG	Elektroenzephalographie
ft3	Trijodthyronin

ft4	Thyroxin
fx17	Obstmischung 3
fx5	Kindernahrung
GdB	Grad der Behinderung
HbA1c	Hämoglobin A1c
hEDS	hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom
HF	Herzfrequenz
HHV	humanes Herpesvirus
HIV	humanes Immundefizienz-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HLA-DR+	aktivierte T-Zellen
Holo-TC	Holo-Transcobalamin
HSV	Herpes simplex-Virus
hx2	Hausstaubmilben
ICD-10-GM	<i>International Statistical Classification Of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification</i>
ICF	<i>International Classification of Functioning, Disability and Health</i>
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
IgE	Immunglobulin E
IgG	Immunglobulin G
IgG1–4	Immunglobulin G-Subklassen
IgM	Immunglobulin M
IM	Infektiöse Mononukleose
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
kbo	Kliniken des Bezirks Oberbayern
KSK	körperliche Summenskala
M	Mittelwert
MBL	Mannose-bindendes Lektin
MBSQ	<i>Munich Berlin Symptom Questionnaire</i>
MCAS	Mastzellaktivierungssyndrom
MCFC	MRI Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen
MCID	<i>minimally clinically important difference</i>

MCS	Multiple Chemikalien-Sensitivität
<i>Mdn</i>	Median
ME/CFS	Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom
MRI	München rechts der Isar
MRT	Magnetresonanztomographie
MUC-adultCFS	Beobachtungsstudie für junge Erwachsene mit ME/CFS
MUC-CFS	Münchner Initiative zur Versorgung und Behandlung von Patienten mit ME/CFS
MUC-pedCFS	Beobachtungsstudie für Kinder und Jugendliche mit ME/CFS
MüK	München Klinik
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
NEM	Nahrungsergänzungsmittel
NICE	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
NIH	<i>National Institutes of Health</i>
NK	natürliche Killerzellen
NSE	neuronenspezifische Enolase
NT-proBNP	N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid
OH	orthostatische Hypotonie
OI	orthostatische Intoleranz
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PEM	post-exertionelle Malaise
PoTS	posturales Tachykardie-Syndrom
PROM	<i>patient-reported outcome measures</i>
PSK	psychische/psychosoziale Summenskala
RAST	Radio-Allergo-Sorbens-Test
RF	Rheumafaktor
RR	Blutdruck
RSV	respiratorisches Synzytial-Virus
SARS-CoV-2	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
SD	Standardabweichung
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SI	<i>Symptom Inventory</i>
SIT	<i>Symptom Inventory Tonset</i>
sx1	Inhalationsallergene
T12	Follow-up-Termin zwölf Monate nach Rekrutierung

T6	Follow-up-Termin sechs Monate nach Rekrutierung
TB	Mycobacterium tuberculosis
Tg	Thyreoglobulin
Tonset	Krankheitsbeginn
TPO	Thyreoperoxidase
TR	Rekrutierungszeitpunkt
TRAK	Thyroidea-stimulierender Hormon-Rezeptor
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
tTG	Gewebs-Transglutaminase
TUM	Technische Universität München
VZV	Varizellen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 Einführung

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) ist eine häufige, pathogenetisch aber noch wenig verstandene, komplexe, chronische Erkrankung, deren Leitsymptom eine erhebliche physische und/oder mentale Erschöpfung darstellt. Begleitend treten grippeähnliche Beschwerden, Schmerzen, Kreislaufprobleme, Schlaf- und Konzentrationsstörungen auf. Typisch ist eine belastungsinduzierte Verschlechterung der Symptomatik (post-exertionelle Malaise, PEM).

Die Diagnose wird gestellt, wenn bestimmte klinische Kriterien erfüllt sind und die Differenzialdiagnostik keine andere Ursache der Beschwerden ergeben hat. Manifestiert sich die Erkrankung nach einer Episode mit Zeichen einer akuten Infektion, spricht man von einem *postinfektiösen* ME/CFS.

Die Therapie ist bislang rein symptomatisch, die Prognose ungewiss. Insbesondere für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene ist die Datenlage weltweit unzureichend, sodass Ursachen, Ausmaß und Folgen der Erkrankung ungenügend charakterisiert sind. Die Schwere der Erkrankung und die Unvorhersehbarkeit sowohl der tagesaktuellen Verfassung als auch der zukünftigen Entwicklung geht mit einem enormen Leidensdruck einher. Dieser betont die Notwendigkeit eines aufgeklärten Krankheitsverständnisses, einer zielgerichteten Diagnostik und einer effizienten Therapie (Rowe et al., 2017).

1.2 Stand der Wissenschaft

1.2.1 Epidemiologie. Das ME/CFS ist eine weltweit auftretende Erkrankung, die alle Altersklassen, Ethnien und sozioökonomischen Schichten betrifft (Rowe et al., 2017). Für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene wird international eine Prävalenz von 0,1–1,9 % angenommen, wobei die Zahlen methodenabhängig stark variieren (Jason et al., 2020). Kürzlich hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anhand internationaler präpandemischer

Prävalenzdaten die Zahl der von ME/CFS Betroffenen in Deutschland auf bis zu 220.000 Erwachsene und 90.000 Kinder und Jugendliche geschätzt (IQWiG, 2023). Zudem lieferten eine amerikanische und eine britische Studie Hinweise auf eine hohe Dunkelziffer des pädiatrischen ME/CFS (Crawley et al., 2011; Jason et al., 2020). Im Rahmen der Coronaviruserkrankung 2019-(COVID-19-)Pandemie durch das *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) sind die präpandemischen Zahlen der betroffenen Patienten deutlich angestiegen (Komaroff & Bateman, 2020).

Neben einem Erkrankungsgipfel im Erwachsenenalter (30–39 Jahre) findet sich ein zweiter Häufigkeitsgipfel im Alter von 11–19 Jahren. Weitaus seltener sind Fälle betroffener Kleinkinder beschrieben. In diesem Alter ist die Diagnose wegen der stark limitierten Eigenanamnese allerdings besonders schwierig (Bakken et al., 2014; Davies & Crawley, 2008).

Weibliche Jugendliche scheinen häufiger als männliche betroffen zu sein (3–4 : 1) (Knight et al., 2013; Nijhof et al., 2011). In 5,3–20,5 % der Fälle ist ein weiteres Familienmitglied an ME/CFS erkrankt, wobei teils nur Verwandte 1. Grades erfasst wurden (Chu et al., 2019; Clark et al., 2006; Njoku et al., 2008; Underhill & O'Gorman, 2006; Walsh et al., 2001). Ist die Mutter betroffen, wird eine höhere Prävalenz (5,1 %) des pädiatrischen ME/CFS angenommen (Underhill & O'Gorman, 2006). Darüber hinaus liegt bei Verwandten 1. Grades (2,7 %), 2. Grades (2,3 %) und 3. Grades (1,9 %) ein vom Verwandtschaftsgrad abhängig erhöhtes Risiko vor (Albright et al., 2011). Die Konkordanz bei ein- und zweieiigen Zwillingen beträgt 55 % bzw. 19 % (Buchwald et al., 2001).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese. Bisher gibt es kein Modell, welches Ätiologie und Pathogenese des ME/CFS abschließend klären konnte. ME/CFS gilt als Multisystemerkrankung, in deren Entstehung eine Dysregulation des Immunsystems, Nervensystems und zellulären Energiestoffwechsels von Bedeutung ist (Carruthers et al., 2011).

Wie bei Erwachsenen sind bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen einzelne Cluster-Ausbrüche dokumentiert (Bell et al., 1991; Sigurdsson et al., 1950). In der Regel handelt es sich jedoch um sporadische Erkrankungsfälle, die durch einen plötzlichen Krankheitsbeginn (Tonset) gekennzeichnet

sind. Insbesondere bei Kleinkindern wird teils ein schleichender Prozess mit episodischen Prodromi über Monate bis Jahre beobachtet (Rowe et al., 2017).

In 80 % der Fälle manifestiert sich das pädiatrische ME/CFS nach einer Infektion mit Viren, Bakterien oder Parasiten (Rowe, 2019). 40 % aller pädiatrischen ME/CFS-Erkrankungen bzw. 50 % aller postinfektiösen Fälle folgen auf eine Infektiöse Mononukleose (IM) durch Epstein-Barr-Virus (EBV, EBV-IM). Daneben wurden Infektionen mit anderen Erregern als Trigger von ME/CFS gefunden, darunter Zytomegalievirus (CMV), Mykoplasmen, Toxoplasmen, Varizellen (VZV), Rubella, Parvovirus B19, Salmonellen, Ross River-Virus, Herpes simplex-Virus (HSV), humanes Herpesvirus-(HHV)-6, Enteroviren, Influenzaviren, aber auch intrazelluläre Bakterien wie Chlamydien, Legionellen und Coxiellen (Rasa et al., 2018). Auch Atemwegsinfektionen und Gastroenteritiden ohne bekannten Erreger sowie Übertrainieren nach einer Minorinfektion wurden als möglicher Auslöser beschrieben. 25 % aller klinisch postinfektiösen Fälle lieferten an Tonset eine serologische Diagnose (Rowe, 2019; Scheibenbogen et al., 2014). Die nicht infektiös getriggerten, restlichen 20 % wurden auf seelische oder körperliche Traumata, Impfungen, chronischen Schlafmangel, Toxinexposition oder eine Arzneimittelnebenwirkung zurückgeführt (Rowe, 2019; Rowe et al., 2017).

Passend zur Hypothese einer ursächlichen Immundysregulation mit persistierender Immunaktivierung finden sich bei vielen Patienten erhöhte serologische Entzündungsparameter, vermehrte proinflammatorische Zytokine und/oder eine T-Zell-Aktivierung (Bansal et al., 2012). Ebenso gibt es Hinweise auf eine Erhöhung B-Zell-aktivierender Zytokine (Lunde et al., 2016) und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von B-Zell-Lymphomen bei älteren an ME/CFS erkrankten Patienten (Chang et al., 2012). Andere Arbeiten beschreiben eine unzureichende Antwort der B- und T-Gedächtniszellen (Loebel et al., 2014) sowie Veränderungen der Immunglobulin-(Ig-)Spiegel und/oder eine herabgesetzte Zytotoxizität der natürlichen Killerzellen (NK). Das Vorhandensein verschiedener Autoantikörper sowie die Verbesserung der Symptomatik einiger Patienten nach B-Zell-Depletion mittels des anti-*Cluster of Differentiation* (CD)20-Antikörpers (AK) Rituximab, Gabe von intravenösen Ig oder Immunabsorption

legen den Gedanken einer Autoimmunerkrankung nahe (Loebel et al., 2016; Rowe, 1997; Scheibenbogen et al., 2018; Sotzny et al., 2018).

1.2.3 Klinisches Bild. Altersunabhängig stellt das Leitsymptom des ME/CFS eine erhebliche physische und/oder mentale Erschöpfung dar, welche sich nach bereits minimaler körperlicher und/oder geistiger Belastung verschlechtert. Diese sogenannte PEM hält definitionsgemäß über mindestens 24 Stunden an, kann jedoch auch über mehrere Tage, Wochen oder Monate hinweg bestehen. Die eingeschränkte Funktionsfähigkeit geht mit einer Vielzahl weiterer Symptome in unterschiedlichen Körpersystemen einher. Die Ausprägung der Symptomatik variiert sowohl interindividuell als auch intraindividuell im Tages- und Langzeitverlauf (Bested & Marshall, 2015; Rowe et al., 2017).

Charakteristischerweise kommt es außerdem zu Schlafstörungen. Neben einem veränderten Schlafbedürfnis oder -rhythmus ist insbesondere eine ausbleibende Erholung nach Schlaf typisch.

Des Weiteren werden multiple kognitive Manifestationen beschrieben. Hierzu zählen eine beeinträchtigte Konzentrationsfähigkeit, Schwierigkeiten in der Informationsverarbeitung und/oder im Verbalisieren von Gedanken sowie Wort- und Zahlenfindungsstörungen, Desorientierung und Wahrnehmungsstörungen. Häufig kommt es zu einer Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Geistesabwesenheit und kognitiver Verlangsamung, nicht selten zu Licht-, Lärm- oder Berührungsempfindlichkeit.

Schmerzen können sowohl in generalisierter als auch lokaler Form auftreten. Häufige Manifestationen sind chronische Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Bauchschmerzen, Gelenkschmerzen, Halsschmerzen und schmerzhaftes Lymphknoten (Rowe et al., 2017).

Insbesondere bei pädiatrischen Patienten findet sich gehäuft eine orthostatische Intoleranz (OI). Dieser Begriff umfasst eine Gruppe verschiedener Zustände, bei denen eine Aufrichtung der Körperposition zu Beschwerden wie Schwindel, Übelkeit, Sehstörungen oder Herzklopfen führt. Das Phänomen wird als Zeichen einer autonomen Funktionsstörung gewertet. Bei manchen Patienten lässt sich in 10 Minuten-Steh- oder Kipptisch-Tests neben den Symptomen einer OI ein posturales Tachykardie-

Syndrom (PoTS) diagnostizieren, seltener eine orthostatische Hypotonie (OH) (Arnold et al., 2018; Fischer et al., 2018; Freeman et al., 2011; Rowe et al., 2017; Sheldon et al., 2015; Singer et al., 2012; Stewart et al., 2018; Tzur et al., 2019).

Daneben sind Störungen des Immunsystems (z. B. Halsschmerzen, schmerzhafte Lymphknotenschwellungen, Grippegefühl, neue Allergien und/oder neue Überempfindlichkeit gegenüber Nahrungsmitteln, Gerüchen oder Medikamenten), neuroendokrine Manifestationen (z. B. Gewichts- oder Thermoregulationsstörungen) und andere Manifestationen eines gestörten autonomen Nervensystems beschrieben (z. B. gastrointestinale Symptome, Atembeschwerden).

Besondere Sorgfalt ist bei der Evaluation psychischer Symptome gefragt. Hier gilt es primäre psychiatrische Erkrankungen wie Majordepression oder Angststörungen von Reaktionen der Psyche auf die chronische körperliche Erkrankung abzugrenzen. Letztere sind gleichsam klinisch relevant (Jason et al., 2012; Rowe et al., 2017).

1.2.4 Versorgungssituation. Bereits 1969 wurde ME/CFS durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) mit dem Code G93.3 als Erkrankung des Nervensystems klassifiziert (Internationale Statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, *International Statistical Classification of Diseases And Related Health Problems, 10th revision, German Modification, ICD-10-GM*). Bis heute gibt es für diese Indikation weder zugelassene Medikamente oder anerkannte Therapieverfahren noch fundierte Leitlinien, sodass vielerorts kontraindizierte veraltete Empfehlungen ausgesprochen werden. Neuere Erkenntnisse finden hingegen oft unzureichend, fehlerhaft oder verspätet Eingang in die Versorgung (Göring-Eckardt et al., 2019). Der prekären medizinischen Versorgung stehen deutschlandweit die zahlreichen Betroffenen aller Altersgruppen gegenüber. Unter erwachsenen ME/CFS-Patienten sind 25 % bettlägerig oder ans Haus gebunden (Marshall et al., 2011), 60–75 % arbeitsunfähig (Bateman et al., 2015). Rowe et al. (2017) schätzten im pädiatrischen Bereich 5–10 % schwer- und 2–5 % sehr schwer Betroffene. Schwer und sehr schwer betroffene sind definitionsgemäß überwiegend an Haus bzw. Bett gebunden (IQWiG, 2023).

Zu Beginn des vorliegenden Promotionsprojekts war mit dem Berliner Charité Fatigue Centrum (CFC, <https://cfc.charite.de>) ein einziges universitäres Versorgungszentrum in Deutschland bekannt, welches kapazitätsbedingt nur erwachsene Patienten aus dem Raum Berlin/Brandenburg betreuen konnte. Zudem beinhaltete dessen Konzept nur eine Diagnosestellung und Beratung des weiterbehandelnden Arztes, nicht jedoch eine Weiterbehandlung der Patienten im CFC. Daneben gab es deutschlandweit kein Zentrum, welches sich gezielt der Versorgung und Erforschung des pädiatrischen ME/CFS widmete, sodass die Betreuung primär durch den Kinder- oder Hausarzt oder häufig ohne feste ärztliche Ansprechperson nur durch die Familien erfolgte (Scheibenbogen et al., 2014).

Die Gründe der prekären Versorgungslage lassen sich neben den unzureichend ausgebauten Versorgungsstrukturen auch in der mangelnden Aufklärung medizinischen Fachpersonals sowie dem notwendigerweise hohen, aber finanziell nicht abgedecktem Versorgungsaufwand finden. Präpandemisch fand sich ME/CFS in weniger als einem Drittel der US-amerikanischen Medizinischen Fakultäten als Bestandteil des Ausbildungs-Curriculums (Peterson et al., 2013). In Deutschland ist das Krankheitsbild weiterhin kein fester Bestandteil der medizinischen Aus- oder Weiterbildung.

Die fehlende Aufklärung von Ärzteschaft, Politik und Öffentlichkeit führt zu einer erheblichen Stigmatisierung sowie mangelnden Anerkennung der Krankheit im Alltag sowie bei Krankenkassen, Versorgungsämtern und Rentenversicherungen. Entgegen der internationalen Entwicklung¹ gab es zu

¹ Das *European ME/CFS Biomarker Landscape project* des aus Forschern und Klinikern aus 17 Ländern bestehenden *European Network on ME/CFS* beschreibt die aktuellen europäischen Aktivitäten der Biomarkersuche (Scheibenbogen et al., 2017). Mit der *UK ME/CFS Biobank* liegt außerdem eine der international wenigen Bioprobenbanken vor. Beide europäischen Projekte betonen die Notwendigkeit der Harmonisierung von Diagnose und Forschung mit dem Ziel einer Integration von Bioressourcen und Datenbanken im Sinne einer internationalen Kooperation (Lacerda et al., 2018). Im Jahr 2019 wurde zudem vom kanadischen Gesundheitsministerium ein biomedizinisches Forschungsnetzwerk bewilligt (Canadian Institutes of Health Research, 2019). Ebenso investierte die australische Regierung als Reaktion auf einen Forschungsantrag der *National Health and Medical Research Council* in den Ausbau der biomedizinischen Forschung (National Health and Medical Research Council, 2019). Bereits 2017 bezuschussten die US-amerikanischen *National Institutes of Health* (NIH) vier Forschungszentren (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2017) und etablierten darüber hinaus innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe *Trans-NIH Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Working Group* eine klinische Studie zum postinfektiösen ME/CFS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018).

Beginn dieser Promotionsarbeit in Deutschland keine staatliche Förderung von Forschungsprojekten zum ME/CFS. Vielmehr distanzierte sich die Bundesregierung in einer Antwort vom 23.08.2019 auf die Anfrage Abgeordneter zur „Aktuelle[n] Situation in Forschung und Versorgung“ und sah die Zuständigkeit und Kompetenz bezüglich Weiterentwicklung evidenzbasierter Leitlinien, Planung spezialisierter Behandlungszentren der integrativen Versorgung sowie Verbesserung der medizinischen Aus- und Fortbildung bei anderen Instanzen (medizinisch-wissenschaftliche Fachgesellschaften, gesetzliche Krankenkassen bzw. Ärztekammern). Darüber hinaus wären auch zukünftig keine auf ME/CFS spezialisierten Forschungsvorhaben angedacht (Bundesregierung, 2019).

Ein weiteres Versorgungsdefizit zeigt sich im Bereich der Schulen. Das pädiatrische ME/CFS erwies sich in Studien im Vereinigten Königreich, den Niederlanden, Australien und den Vereinigten Staaten als der häufigste Grund für langdauernde Schulfehlzeiten und führt aufgrund des Fehlens einer eindeutigen Diagnose zu einer Konfrontation vieler Familien mit Nachfragen des Schul- oder Jugendamtes (Crawley et al., 2011; Crawley & Sterne, 2009; Dowsett & Colby, 1997; Knight et al., 2018; Nijhof et al., 2011; Smith et al., 2003).

1.2.5 Diagnose. Bedingt durch die Komplexität der Erkrankung erweist sich der diagnostische Zugang als enorm schwer. Die Diagnose des pädiatrischen ME/CFS erfolgt derzeit wie bei Erwachsenen anhand klinischer Kriterien als Ausschlussdiagnose.

Die verfügbaren, teils überlappenden Definitionen sind unterschiedlich sensitiv und spezifisch und wurden primär entweder für klinische oder für Forschungszwecke entwickelt. International werden aktuell die Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) empfohlen (Carruthers et al., 2003). Im Kindesalter wird in den CCC eine Krankheitsdauer von mindestens drei, im Erwachsenenalter von mindestens sechs Monaten gefordert. Da die CCC primär für die Diagnose des ME/CFS bei Erwachsenen entwickelt wurden, vermögen sie vermutlich nicht alle pädiatrischen Fälle korrekt zu erfassen. Aus diesem Grund haben Rowe und Kollegen ein für Kinder und Jugendliche adaptiertes klinisch-diagnostisches Arbeitsblatt (*clinical diagnostic worksheet*, CDW-R) vorgeschlagen. Dieses setzt eine Krankheitsdauer von mindestens sechs

Monaten voraus, verlangt aber ein weniger restriktives Bild von Symptomen. Die Autoren schlagen vor, bei typischer Symptomatik mit kürzerer Krankheitsdauer von postinfektiöser Fatigue zu sprechen und die Betroffenen wie bei ME/CFS zu behandeln (Rowe et al., 2017).

Der zweite wichtige und nicht selten aufwändige Diagnosebaustein ist der sorgfältige, bestmögliche Ausschluss anderer möglicher Ursachen der Fatigue. Wie bei vielen pädiatrischen Erkrankungen erschweren Unreife des Organismus, mangelnde Compliance sowie beschränkte Verfügbarkeit von Biomaterial und eigenanamnestischen Daten die Diagnosestellung mit abnehmendem Alter (Davies & Crawley, 2008). Wichtige Differenzialdiagnosen sind **Tabelle 1** zu entnehmen. Diese gilt es von häufigen komorbiden Zuständen abzugrenzen. Besondere Vorsicht ist hinsichtlich der Abgrenzung psychosomatischer und psychiatrischer Erkrankungen geboten. Mögliche Fehldiagnosen sind somatoforme Störungen und Schulphobie, in seltenen Fällen das Münchhausen-Stellvertreter-Syndrom oder das durchgängige Verweigerungssyndrom (*pervasive refusal syndrome*) (Rowe et al., 2017).

Tabelle 1. Ausgewählte Differenzialdiagnosen gemäß Rowe et al. (2017)

Diagnose
Anämie (hochgradig)
Chiari Malformation/zervikale Spinalkanalstenose
Chronische Borreliose
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Depression
Hypo-/Hyperthyreoidismus (unbehandelt)
Narkolepsie
Nebenniereninsuffizienz
Postkommotionelles Syndrom
Übertrainingssyndrom
Schlafapnoe-Syndrom
Systemischer Lupus erythematodes (und ähnliche Autoimmunerkrankungen)

1.2.6 Therapie. Wie für Erwachsene sind die Therapieoptionen für Kinder und Jugendliche mit ME/CFS bislang ausschließlich symptomatisch. Entsprechend der Auswirkungen der Erkrankung auf nahezu alle Aspekte des Lebens ist das Behandlungskonzept multimodal.

Auf der einen Seite geht allein die rein körperliche Symptomatik mit einem enormen Leidensdruck einher, welcher aufgrund der großen interindividuellen Varianz jedoch keinen standardisierten Therapieplan zulässt. Vorsicht ist bei der medikamentösen Therapie geboten, wenn sie den Einsatz nicht für den pädiatrischen Gebrauch zugelassener Medikamente fordert. Als Unterstützung im Alltag kann das Erlernen von präventiven Verhaltensregeln dienen. Indem die eigene Belastungsgrenze bestmöglich eruiert wird, kann einer PEM vorgebeugt werden. Empfohlen wird das Schritthalten mit den eigenen Energiereserven (sog. *pacing*), sodass bestmöglich Überlastung vermieden wird. Zur weiteren Entlastung und Verringerung von Stress sind Entspannungstechniken zu empfehlen. Mit einer frühzeitigen Diagnose – und damit frühzeitigen Beratung über die Bedeutung dieser Maßnahmen – kann einer Verschlechterung der Symptomatik entgegengewirkt werden.

Auf der anderen Seite müssen gleichsam die veränderte familiäre, schulische und psychosoziale Situation miteinbezogen werden. Patient und Umfeld müssen hinreichend über supportive Maßnahmen hinsichtlich Ausbildung, sozialem Kontakt, Freizeitaktivitäten und Krankheitsbewältigung (sog. *coping*) aufgeklärt werden.

Allein die Diagnosestellung geht mit einer enormen Entlastung der Patienten und ihrer Familien einher, welche sich zumeist einem großen Rechtfertigungsdruck ausgesetzt fühlen. Nicht nur aus diesem Grund ist eine langfristige psychologische Betreuung immens wertvoll.

Aufgrund der Chronizität der Erkrankung ist eine kontinuierliche heimatnahe Betreuung der Patienten, die von einem spezialisierten Team begleitet wird, erstrebenswert. So können nicht nur Fluktuationen der Symptomatik erfasst und komorbide Erkrankungen identifiziert, sondern die Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen darüber hinaus durch das Wissen um eine informierte Ansprechperson unterstützt werden (Carruthers et al., 2011; Rowe, 2019; Rowe et al., 2017).

1.2.7 Prognose. Sowohl die tägliche Verfassung als auch der generelle Krankheitsverlauf erweist sich als äußerst schwer vorhersehbar. Bisher konnten keine eindeutigen prognostischen Faktoren etabliert werden. Insgesamt scheint die Prognose von ME/CFS im Kindes- oder Jugendalter jedoch günstiger als im Erwachsenenalter zu sein (Rowe, 2019).

Laut einer Studie aus Australien mit über 700 Kindern und Jugendlichen liegt die mittlere Krankheitsdauer im Falle einer Ausheilung bei fünf Jahren. Nach zehn Jahren waren weniger als 5 % aller Betroffenen noch schwer krank. Nach fünf Jahren gaben 38 %, nach zehn Jahren 68 % eine weitgehende oder vollständige Genesung an (Rowe, 2019). Nichtsdestotrotz musste ein Drittel der nach eigener Einstufung Genesenen Einschränkungen bei Alltagsaktivitäten einräumen (Rowe & Moon, 2011).

Rückfälle sind möglich, wobei letztere durch Überanstrengung oder Infektionen getriggert werden können (Rowe et al., 2017). Zudem wirken Angst, Depression, Schmerzen und eine OI einer Genesung entgegen (Rowe, 2019). So zeigten in weiteren Studien 20–48 % der erkrankten Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen keinerlei Besserung oder sogar eine Verschlechterung der Fatigue bis hin zur Rollstuhlabhängigkeit und Bettlägerigkeit (Bell et al., 2001; Gill et al., 2004; Kennedy et al., 2010; van Geelen et al., 2010).

1.3 Zielsetzung der eigenen Arbeit

Die eigene Arbeit ist in die 2018 gestartete Münchner Initiative zur Versorgung und Behandlung von jungen Patienten mit ME/CFS eingebettet (MUC-CFS). Im Rahmen dieser Initiative sollten erstmals in Deutschland zwei monozentrische Beobachtungsstudien mit Bioprobensammlung für Kinder, Jugendliche (MUC-pedCFS) bzw. junge Erwachsene (MUC-adultCFS) mit ME/CFS implementiert werden.

In der eigenen Arbeit sollten (1) alle Studiendokumente für die pädiatrische Patientenpopulation entwickelt, (2) eine Pilotkohorte von Kindern und Jugendlichen mit postinfektiösem, nicht eindeutig EBV-getriggertem ME/CFS über neun Monate aus Deutschland rekrutiert, (3) deren Vorgeschichte und aktuelle

Erkrankung untersucht, (4) der Verlauf der individuellen Erkrankungen über einen Zeitraum von einem Jahr beobachtet, (5) die medizinischen und sozialen Daten dieser Pilotpatienten statistisch ausgewertet und (6) aus dem klinischen Bild der Pilotkohorte und der exemplarisch erfassten Versorgungssituationen Strategien abgeleitet werden, mit denen die Versorgungssituation der betroffenen Patienten in Deutschland verbessert und die Erkrankung weiter erforscht werden kann.

2. Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Datenquellen. Als Datenquellen dienten Anamnesegespräch, körperliche Untersuchung, interne und externe Laborberichte, interne und externe Berichte von organspezifischen Funktionstests und bildgebenden Verfahren sowie alle verfügbaren Arztberichte zu ambulanten und stationären Behandlungen (Geräte und Verbrauchsmaterial siehe **Anhang A**).

2.1.2 Fragebögen. In dieser Arbeit wurden eigens für Kinder und Jugendliche bzw. deren Sorgeberechtigte geeignete klinische Dokumentations- und Einwilligungsbögen entwickelt. Diese bauten auf Studienformularen auf, die innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe für junge erwachsene Patienten mit ME/CFS entwickelt und freundlicherweise zur Verfügung gestellt worden waren („Stammdaten“, „Medizinische Vorgeschichte“, „Fragen zur Medikation, zur Familie und zum sozialen Umfeld“, „Supplement“, „Untersuchungsblatt für die Orthostatische Intoleranz“). Zudem wurden international angewandte Fragebögen unverändert oder nach altersgerechter Adaptation verwendet. Detaillierte Informationen zu den einzelnen Zielgrößen, Formulierung der Instruktionen und Wahl der Antwortdimensionen sowie ein Überblick, welchen Kategorien sich die medizinischen und sozialen Daten der Patienten zusammengefasst zuordnen lassen, sind dem Anhang zu entnehmen (siehe **Anhang B**).

Die *Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale* (Bell-Score) diene der subjektiven Einschätzung der Funktionseinschränkung (Bell, 1994). Als Übersichtsparameter sollte sie als Bezugspunkt zur Beurteilung der Krankheitsschwere im intra- und interindividuellen Vergleich dienen. Pädiatrische Patienten erhielten eine modifizierte Version, welche sich auf Tätigkeiten im Kindergarten- bzw. Schulbetrieb anstelle des Arbeitsumfelds bezog.

Mithilfe der *Chalder Fatigue Scale* (CFQ) wurden Ausmaß und Schweregrad der Fatigue erfasst. Weiter war eine Differenzierung in physische und mentale Fatigue möglich (Chalder et al., 1993). Layout und Wortwahl des deutschen Bell-Scores (Erwachsene) und der CFQ wurden mit Einverständnis von Frau Prof. Scheibenbogen, Leiterin des CFC, übernommen.

Mit dem *Symptom Inventory* (SI) erfolgte eine detaillierte Erfassung der aktuellen Symptomatik hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad (Wagner et al., 2005). Zum Rekrutierungszeitpunkt (TR) wurde außerdem mittels des *Symptom Inventory Tonset* (SIT) die initiale Symptomatik an Tonset erfragt. Der Fragebogen wurde innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe für junge erwachsene Patienten mit ME/CFS in deutscher Sprache übersetzt. Vor dem Hintergrund der Vergleichbarkeit wurde die Originalversion in Anlehnung an die Forschung am CFC um 14 weitere Symptome ergänzt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde einerseits mithilfe des *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) erfasst, welcher für Patienten ab 14 Jahren konzipiert wurde (Morfeld et al., 2011). Jüngeren Patienten wurde der Fragebogen in Kombination mit dem eigens entworfenen „Leitfaden zur Beantwortung des Fragebogens „SF-36“ für ältere Kinder und Jugendliche“ ausgehändigt. Außerdem wurde die Lebensqualität aller pädiatrischer Patienten zusätzlich mit dem *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) erhoben. Dieser war in für verschiedene Altersgruppen adaptierter Form erhältlich (Varni et al., 2001).

2.1.3 Studienpopulation. Um eine möglichst homogene und aussagekräftige Studienpopulation zu generieren, wurden strikte Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Einschlusskriterien waren (1) ein Alter von 0–25 Jahren, (2) ein infektiöser Trigger der Fatigue-Erkrankung (d. h. klinische, serologische und/oder biochemische Zeichen einer akuten Infektion zu Beginn der Fatigue-Symptomatik) und (3) die Diagnose eines postinfektiösen ME/CFS anhand der CCC (Symptome ≥ 3 Monate) (Carruthers et al., 2003) *oder* gemäß CDW-R (Symptome ≥ 6 Monate) (Rowe et al., 2017). Als ergänzendes, nicht einschlusrelevantes Diagnoseinstrument wurden bei allen Patienten die Fukuda-Kriterien (Symptome ≥ 6 Monate) erhoben (Fukuda et al., 1994), welche im Gegensatz zu den CCC und den CDW-R die PEM nur optional fordern und damit polythetisch sind. Layout und Wortwahl der CCC wurden mit Einverständnis von Frau Prof. Scheibenbogen aus der Vorlage des CFC übernommen. Zudem wurde das CDW-R aus dem Englischen ins Deutsche übersetzt. Die Fukuda-Kriterien in deutscher

Fassung wurden wiederum innerhalb der eigenen Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt (Diagnosekriterien siehe **Anhang C**).

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Vordiagnosen, die ebenfalls in Fatigue oder schwerer Funktionseinschränkung resultieren und daher die Beurteilung der ME/CFS-Erkrankung erheblich beeinträchtigen konnten (siehe **Tabelle 2**). Von der eigenen Arbeit ausgeschlossen waren außerdem Patienten, deren ME/CFS eindeutig durch eine serologisch gesicherte EBV-Primärinfektion ausgelöst worden war. Diese Patienten wurden in der Promotionsarbeit von Tim Hofberger und anderen in der eigenen Arbeitsgruppe untersucht (Pricoco et al., 2024). In der eigenen Arbeit verblieben Patienten, bei denen eine EBV-Erstinfektion möglich, aber retrospektiv nicht mehr zu sichern war.

Mithilfe der strengen Ein- und Ausschlusskriterien sollte sich die eigene Untersuchung von älteren publizierten Studien abgrenzen, welche zumeist auf den unscharfen Fukuda-Kriterien (Fukuda et al., 1994) basierten und deren Aussagekraft durch die heterogene Zusammensetzung der Studienpopulation bezüglich Alter und Trigger beeinträchtigt wurde.

2.1.4 Werbematerial. Die Rekrutierung wurde durch die Gestaltung eines MUC-CFS-Studienlogos sowie eines MUC-CFS-Flyers bzw. -Plakats in Zusammenarbeit mit dem Grafikdesigner Herr Warmdt unterstützt (siehe **Anhang D**). Diese basierten auf einem Vorläufer, der für die Münchner IM-Studie entwickelt worden war.² Das symbolische Virus im Logo wurde entsprechend der Ausrichtung der MUC-CFS-Studie auf das *postinfektiöse* ME/CFS adaptiert. Die Mimik sollte das Charakteristikum der erheblichen, langanhaltenden physischen und/oder mentalen Erschöpfung nach Belastung verdeutlichen, ohne dabei zu pessimistisch zu wirken. Bei der Entwicklung des Logos wurde enge Rücksprache mit Betroffenen unterschiedlicher Altersgruppen und deren Sorgeberechtigten gehalten.

² Im Rahmen dieser durch das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF) geförderten klinischen Beobachtungsstudie werden in der eigenen Arbeitsgruppe Biomarker und kausale Faktoren der schwer oder protrahiert verlaufenden EBV-IM gesucht und neue serologische und zellanalytische Verfahren etabliert (DZIF, 2016).

Tabelle 2. Ausschlusskriterien angelehnt an Fukuda et al. (1994) und Jones et al. (2009)

Ausschlusskriterium	Anmerkung
Chronisch aktive Infektion	Z. B. erworbenes Immunschwächesyndrom, Borreliose ¹ , Hepatitis B, Hepatitis C, Syphilis
Drogen-/Medikamentenmissbrauch	Nicht Alkohol oder Nikotin
Essstörungen	Z. B. Anorexia nervosa, Bulimia nervosa
Große Operationen	Nur Herz, Lunge, neurologisch
Krankheiten, die einer systemischen Behandlung bedürfen ²	Z. B. Blutstammzell- oder Organtransplantation, Chemotherapie, Strahlentherapie
Krebserkrankung	Z. B. Leukämie, Lymphom
Primäre Schlafstörungen	Z. B. Narkolepsie, Schlafapnoesyndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Z. B. bipolare affektive Störung, Demenz, organische Gehirnerkrankungen, Schizophrenie, wahnhaftige Störungen
Rheumatische und chronisch entzündliche Erkrankungen	Z. B. chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chronische Pankreatitis, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes
Schädelhirntrauma	Nur bei stationärer Überwachung und in zeitlichem Zusammenhang mit Tonset
Schlaganfall mit kognitiven Ausfällen	-
Schwere depressive Störung	-
Schwere Organstörung	Z. B. chronisches Nierenversagen, Emphysem, Herzerkrankungen mit Ejektionsfraktion < 40 %, Leberzirrhose, primäre biliäre Zirrhose
Schwerwiegende endokrine Erkrankungen	Z. B. Hypophysenunterfunktion, Nebenniereninsuffizienz
Schwerwiegende neurologische Erkrankungen	Z. B. Epilepsie, Multiple Sklerose, neuromuskuläre Erkrankung
Unfallereignis	Nur wenn infektiösem Trigger vorangegangen

¹ Nicht wenn akut. ² Ausgenommen allergische Erkrankungen.

2.1.5 Rekrutierungszeitraum, Studienzentrum, Sponsoren und Ethikvotum. Die Rekrutierung fand im Zeitraum vom 01.01.2019 bis 30.09.2019 statt. Die Studie wurde monozentrisch an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München (TUM) und der München Klinik (MüK) gGmbH etabliert. Die Rekrutierung erfolgte aus der kinderneurologischen Station der MüK gGmbH sowie der hämato/immunologischen Sprechstunde der Kinderpoliklinik. Einige der Patienten waren durch Frau Prof. Scheibenbogen aus Berlin an unsere Kinderklinik verwiesen worden. Die Untersuchungen der eigenen Arbeit wurden mit positiven Voten der Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar (MRI) der TUM unter den Projektnummern 529/18 S-KK (MUC-pedCFS) und 485/18 S-KK (MUC-adultCFS) genehmigt. Das eigene Projekt wurde durch ein Stipendium der Lost Voices Stiftung in Hannover sowie durch die Heidelberger Weidenhammer-Zöbele-Stiftung unterstützt.

2.2 Methoden

2.2.1 Rekrutierungsablauf. Zunächst erfolgte eine Recherche der zahlreichen und umfangreichen Patientenfragen. Fand die initiale Kontaktaufnahme durch Eltern volljähriger Patienten statt, wurde in einem ersten Schritt die Einwilligung des Patienten zur weiteren Bearbeitung eingeholt. War die externe Differenzialdiagnostik unvollständig, wurden die Patienten gebeten, diese zunächst heimatnah zu ergänzen. Wenn dies nicht in angemessener Zeit möglich erschien, wurde eine weiterführende Differenzialdiagnostik vor Ort angeboten.

Patienten, die gemäß allen verfügbaren Informationen die Studienkriterien erfüllten, wurden so einbestellt, dass nicht nur die Routinediagnostik bzw. -beratung, sondern darüber hinaus die geplanten Studienuntersuchungen stattfinden konnten. Einen Monat vor dem Vorstellungstermin wurde den Patienten postalisch die Einverständniserklärung für diese Studie (je eine Version für Sorgeberechtigte und die passende Altersgruppe 10–14 Jahre oder 15–17 Jahre) sowie ein Teil der Fragebögen („Fragen zur Medikation, zur Familie und zum sozialen Umfeld“, Bell-Score, CFQ, SI, SIT, SF-36 und PedsQL) zugesandt. Je nach Alter und geistiger Entwicklung sollten sie selbstständig oder gemeinsam mit einem

Sorgeberechtigten ausgefüllt werden. Bezugspunkt war jeweils der vorangegangene Monat. Es sollte jeweils vermerkt werden, wann und durch wen der Fragebogen ausgefüllt worden war. Einerseits konnte so bereits im Vorfeld ein Überblick über den gesundheitlichen Zustand der Patienten gewonnen werden, andererseits der Studientermin angesichts der eingeschränkten Belastbarkeit der Patienten möglichst ressourcenschonend gestaltet werden.

Nach Über- bzw. Einweisung durch den Kinder- oder Hausarzt wurden die Patienten an TR zwischen 07:30 und 08:30 Uhr einbestellt. Zunächst wurde über das Studienprotokoll aufgeklärt und die informierte schriftliche Einwilligung der Patienten bzw. zusätzlich derer Sorgeberechtigten eingeholt. Anschließend wurden die Patienten an TR bezüglich zahlreicher anamnestischer Parameter, des aktuellen klinischen Befundes, verschiedener Laborparameter sowie mittels 10 Minuten-Stehtests und ausführlicher Fragebögen untersucht.³

2.2.2 Verlaufskontrollen. Alle Patienten wurden (1) innerhalb von sechs (T6) und zwölf (T12) Monaten nach TR in telefonischen Folgeinterviews re-evaluiert sowie (2) vor Ort zur Blutabnahme mit Biobanking eingeladen, wenn sich Tonset jährte. Wenn aus medizinischen Gründen oder bedingt durch die COVID-19-Pandemie kein persönlicher Besuch möglich war, wurde per E-Mail ein Telefontermin vereinbart. Zwei Wochen im Vorfeld des Telefonats wurden die Fragebögen zum klinischen Bild zugesandt und telefonisch die Diagnosekriterien erhoben. Neben einer Beurteilung des Gesundheitszustandes wurde in Erfahrung gebracht, ob die an TR besprochenen Strategien (Therapie, soziale und schulische Versorgung sowie Selbstmanagement) realisiert werden konnten und ob sie zu einer Verbesserung des Gesamtzustandes geführt hatten. Die Patienten wurden explizit gebeten, die Follow-up-Termine auch wahrzunehmen, wenn die Symptomatik bereits abgeklungen war.

³ Wurden die Bestandteile des initialen Vorstellungstermins, z. B. bei stationären Patienten, auf mehrere Tage aufgeteilt, wurde im Folgenden der Tag der Forschungsblutentnahme als TR definiert. Dieser galt als Bezugspunkt für die Berechnung der Follow-up-Termine sowie einzelner Zielgrößen. Als Tonset wurde der erste Tag der initialen Infektionssymptome gewertet. Im Sinne einer möglichst präzisen Datierung wurde so bestmöglich im Falle eines schleichenden Tonset vorgegangen.

2.2.3 Ablauf der Studienbesuche. Auf Grundlage des von Rowe et al. (2017) vorgeschlagenen Routinelabors wurde eine Basisdiagnostik bestehend aus Laboruntersuchungen, Bildgebung, Funktionstests und Konsilen entwickelt. Bei Auffälligkeiten wurden weiterführende Untersuchungen zur Abgrenzung wichtiger Differenzialdiagnosen sowie zum Ausschluss organischer Grunderkrankungen individuell ergänzt (siehe **Anhang E**).

Die Blutentnahme erforderte konstante Bedingungen (frühmorgendlicher Zeitpunkt für Cortisolspiegel, nüchterner Zustand für Glukosespiegel, möglichst kurze Stauung für Ammoniakspiegel, rascher Transport und 40 Minuten Aufarbeitungszeit für Bioprobensammlung). Sie erfolgte deshalb immer zwischen 8:30 und 9:00 Uhr. Es wurden insgesamt höchstens 0,8 ml/kg Körpergewicht (maximal 35 ml) venöses Blut abgenommen.

Aus Blut, das nicht für Routineparameter gebraucht wurde, wurden periphere mononukleäre Blutzellen gewonnen und diese zusammen mit Plasma-, Speichel- und Urinproben in der Bioprobensammlung kryokonserviert. Je nach Anzahl der zu bestimmenden klinischen Parameter, konnten so zwischen 9 und 18 ml Blut für Forschungszwecke gewonnen werden. Die Gewinnung der Speichelprobe erfolgte durch Gurgeln mit 10 ml *aqua ad iniectabile*. Morgenurin (10 ml) brachten die Patienten mit.

Im Anschluss an die Probenentnahme fand ein ausführliches persönliches Patientengespräch statt. Dieses setzte sich aus einem offenen Teil und der Erhebung anhand der Fragebögen zusammen. Anhand der CCC, Fukuda-Kriterien und CDW-R wurde überprüft, ob und welche Diagnosekriterien für ein ME/CFS erfüllt waren. In einem ersten Schritt wurden die Kriterien durch das Studienteam mit den Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen allein erhoben. Im anschließenden Beratungsgespräch mit Frau Prof. Behrends wurden sie nochmals unter Anwesenheit der Sorgeberechtigten validiert. Bezugspunkt war hierbei jeweils der vergangene Monat. Zudem wurden die medizinische Vorgeschichte, einschließlich möglicher Krankheitsauslöser, Versorgungssituation sowie weiterer Symptome und bisheriger Therapie standardisiert abgefragt.

Auf das Anamnesegespräch folgte die körperliche Untersuchung sowie die Durchführung des 10 Minuten-Stehtests. Da es sich bei OI und PoTS um behandelbare Symptome des ME/CFS handelte, war auch diesbezüglich eine schnellstmögliche Abklärung und gegebenenfalls Therapieeinleitung sinnvoll.

Abschließend wurden die Patienten zu Diagnose, Differenzialdiagnosen, symptomorientierten Behandlungsmöglichkeiten, bestmöglicher Beschulung und Prognose der Erkrankung beraten.

Vor dem Hintergrund der wichtigsten Differenzialdiagnosen wurde ein multidisziplinäres pädiatrisches Fachteam aufgebaut, dem die Patienten je nach Symptomschwerpunkt und externen Vorbefunden vorgestellt wurden. Neben der Betreuerin dieser Promotionsarbeit, Frau Prof. Behrends, Kinder-Hämatonkologin mit immunologisch/infektiologischem Schwerpunkt, waren Kollegen aus verschiedenen Fachbereichen der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der TUM und MüK gGmbH eingebunden. Dazu zählten die Kinderpneumologie, -allergologie, -umweltmedizin, -neurologie, -radiologie, -endokrinologie, -rheumatologie, -orthopädie und -physiotherapie. Des Weiteren wurde eng mit der Klinik für Kinder- und Jugend-Psychiatrie und -Psychosomatik sowie der Abteilung für Schmerztherapie der Klinik für Anästhesie der MüK gGmbH kooperiert. In einzelnen Fällen wurde die Kollegen der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie sowie der augenärztliche Konsiliardienst der MüK gGmbH sowie des Instituts für Humangenetik der TUM hinzugezogen. Enge Zusammenarbeit bestand außerdem mit den kardiologisch ausgerichteten Kollegen des Instituts für Präventive Pädiatrie und Sportmedizin der TUM, der Staatlichen Schule für Kranke München e. V. sowie dem Sozialpädiatrischen Zentrum der Kliniken des Bezirks Oberbayern-(kbo-)Kinderzentrums München gGmbH.

2.2.4 Klinische Untersuchung. Initial wurden Allgemein-, Ernährungs- und Pflegezustand sowie Bewusstsein und Orientierung beurteilt. Die Vitalparameter Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF) wurden bei Aufnahme durch das Pflegepersonal, die Temperatur eigens mittels Ohrthermometer gemessen. Unter Berücksichtigung des Goldstandards der rektalen Messung wurden 0,3 °C als Korrekturfaktor addiert. Der generelle Hautzustand wurde hinsichtlich ekzematöser Veränderungen oder anderer

auffälliger Hauterscheinungen, insbesondere dem Vorhandensein von Striae, beurteilt. Mittels Stadiometer wurde die Körpergröße auf eine Dezimalstelle genau bestimmt. Hierzu wurden die Patienten gebeten, sich mit nach vorne gerichtetem Blick aufrecht und mit Rücken und Fersen bündig an das Stadiometer zu stellen. Ebenfalls ohne Schuhe und zudem leicht bekleidet wurde das Körpergewicht stehend auf einer digitalen Säulenwaage gemessen. Kranial beginnend, wurden anschließend Mundschleimhaut, Gaumensegel und Tonsillen hinsichtlich Rötung und Beläge beurteilt. Äußerer Gehörgang und Trommelfell wurden mittels Otoskops untersucht. Die zervikalen, nuchalen und submandibulären Lymphknoten wurden palpiert und bezüglich Größe, Verschieblichkeit und Druckschmerzhaftigkeit klassifiziert. Gleichermaßen wurden die axillären und inguinalen Lymphknoten untersucht. Im Sitzen folgten die Inspektion und Auskultation der Lunge, im Liegen die Auskultation von Herz sowie die Inspektion, Auskultation und Perkussion des Abdomens. Oberflächliche und tiefe Palpation umfassten die Abklärung einer möglichen Hepatosplenomegalie. Abschluss bildete die orientierende neurologische Untersuchung unter Berücksichtigung des Bewegungsapparates. Diese umfasste Gang- und Standprüfungen, Untersuchung von Motorik, Koordination und Sensibilität sowie der Hirnnerven.

Bei schätzungsweise 60 % aller adoleszenten, an ME/CFS erkrankten Patienten lässt sich eine Hypermobilität der Gelenke feststellen, sodass die Testung der Gelenkbeweglichkeit ebenfalls als fester Bestandteil in die körperliche Untersuchung integriert wurde (Buchwald et al., 2001). Chronische Fatigue und chronischer Schmerz in Verbindung mit Gelenküberstreckbarkeit muss an ein hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom (hEDS) denken lassen. Das hEDS zählt zu einer heterogenen Gruppe angeborener Störungen des Bindegewebes mit typischer Hypermobilität von Haut und Gelenken. Mittels Anamnesegespräch (Frage z. B. nach Hernien, Skoliose) sowie körperlicher Untersuchung (Narbenbildung, Striae, Fußpapeln, Überbeweglichkeit der Gelenke) wurden die Patienten dahingehend gescreent. Das hEDS wurde gegebenenfalls als Komorbidität und nicht Ausschlussdiagnose gewertet, insofern sich die Symptomatik der Patienten nicht vollends hieraus erklären ließ. Eine Differenzierung war wichtig, da das hEDS *per se* von einer aktivierenden Behandlung profitiert (Hakim et al., 2017).

2.2.5 Technische Untersuchungen und Konsile. Die kardiologische Abklärung umfasste Elektrokardiographie und Echokardiographie sowie, bei Indikation eine Langzeitblutdruckmessung und/oder Belastungs-Elektrokardiographie. Ebenfalls obligatorisch wurde bei allen Patienten eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt. Die sonographische Untersuchung des Abdomens diente der Abklärung von Organomegalie, Raumforderung oder sonstigen morphologischen Auffälligkeiten. Zum Ausschluss einer regionalen Hirnfunktionsstörung, einer zerebralen Raumforderung oder eines entzündlichen Fokus wurde eine Elektroenzephalographie (EEG) und eine kraniale Magnetresonanztomographie (cMRT), in der Regel ohne Kontrastmittel, durchgeführt. Falls indiziert erfolgte zusätzlich ein Schlaf-EEG, eine cMRT mit Kontrastmittel und/oder mit Darstellung des Halses. In Anbetracht wichtiger psychiatrischer Differenzialdiagnosen wurden im Rahmen der Regelversorgung verschiedene psychologische Fragebögen evaluiert. Ergänzend zum diagnostischen Aspekt beinhalteten die initialen Kontakte mit der hauseigenen Psychologie immer auch eine erste ausführliche Beratung zur Krankheitsbewältigung (*coping*). Dabei wurde dringend angeraten, diese regelmäßig in Heimatnähe fortzuführen. Die augenärztliche Untersuchung in Mydriasis erfolgte zum Ausschluss einer möglichen Inflammation des Augenhintergrundes. Gleichsam sollten etwaige Refraktionsfehler als Ursache chronischer Erschöpfung oder Kopfschmerzen eruiert werden. Die Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Untersuchung mit der Frage z. B. nach Adenoiden ergänzte den Ausschluss etwaiger Atembehinderungen und/oder Schlafstörungen als Ursache der Fatigue und wurde zur Abklärung von anamnestischem Schwindel angefordert. Hatte sich in der Anamnese ein Hinweis auf genetische Erkrankungen oder ein gehäuftes Auftreten des ME/CFS innerhalb der Familie ergeben, wurde ein genetisches Konsil veranlasst. Durch Zusenden eines Teils der Fragebögen sollte dies bestmöglich bereits im Vorfeld in Erfahrung gebracht werden.

2.2.6 Laboruntersuchungen. Bei allen Patienten wurde ein Differenzialblutbild (manuell mit der Frage nach Makrothrombozyten und *Large Granular Lymphocytes* als Zeichen einer Immundysregulation) veranlasst und Klinische Chemie, Elektrolyte und Entzündungsmarker bestimmt.

Zur kardiologischen Abklärung erfolgte die Bestimmung von Kreatinkinase (CK), N-terminalen pro B-Typ natriuretischen Peptid (NT-proBNP) und Troponin.

Zur Erfassung endokrinologischer und metabolischer Komponenten wurden Nüchtern-Glukose, Laktat und Hämoglobin A1c (HbA1c) in die Basislabordiagnostik eingeschlossen. Ein möglicher Hypo- oder Hyperthyreodismus wurde mittels Thyroidea-stimulierendem Hormon (TSH), Trijodthyronin (fT3), Thyroxin (fT4) und eine Hashimoto-Thyreoiditis mittels Thyreoperoxidase-(TPO-)AK abgeklärt. Bei Auffälligkeiten wurde die Schilddrüsendiagnostik um eine Bestimmung der AK gegen Thyreoglobulin (Tg) und den Thyroidea-stimulierenden Hormon-Rezeptor (TRAK) ergänzt. Besonderem Augenmerk galt der Messung des Nüchtern-Cortisols und Adrenocorticotropins (ACTH), nachdem in mehreren Studien signifikant niedrigere Cortisol-Level bei pädiatrischen Patienten mit ME/CFS verglichen mit gleichaltrigen Gesunden nachgewiesen werden konnten, gleichwohl diese noch innerhalb des Normbereichs lagen (Kavelaars et al., 2000; Nijhof et al., 2014; Segal et al., 2005; Sulheim et al., 2014; Tomoda et al., 2000).

Aufgrund der Auswirkung von Mangelzuständen auf kognitive Fähigkeiten und Allgemeinzustand, aber auch der erfahrungsgemäß (zu) hohen (Selbst)Medikation mit Nahrungsergänzungsmitteln (NEM) wurden neben Ferritin und Zink zusätzlich die Serumspiegel weiterer Vitamine (25-OH-Vitamin D, Vitamin B12/Holo-Transcobalamin, Folat) und Spurenelemente (Selen) im Serum erfasst (Campagnolo et al., 2017; Joustra et al., 2017). Ein Morbus Wilson konnte bei normwertigem Kupfer und Coeruloplasmin ausgeschlossen werden. Bei auffälligen Werten erfolgte zusätzlich die Kupfer-Bestimmung im 24-Stunden-Sammelurin.

Zur Abgrenzung einer Tumor-assoziierten Fatigue wurden die Tumormarker Alpha-Fetoprotein (AFP), humanes Choriongonadotropin (β HCG) und neuronenspezifische Enolase (NSE) bestimmt.

In der Literatur werden zahlreiche, verschiedene Erreger als mögliche Trigger des postinfektiösen ME/CFS diskutiert (Rowe, 2019; Scheibenbogen et al., 2014). Aus diesem Grund erfolgte eine umfassende virologische (EBV, CMV, HHV-6, HSV-1/2 und humanes Immundefizienz-Virus (HIV)) und

bakteriologische Abklärung (Borrelien und Toxoplasmen, falls an Tonset Husten vorlag, zusätzlich Chlamydien und Mykoplasmen, im Einzelfall auch *Mycobacterium tuberculosis* (TB)). Weitere mikrobiologische Untersuchungen erfolgten in Einzelfällen bei akuter Symptomatik (z. B. Influenzavirus Typ A und B, respiratorisches Synzytial-Virus (RSV)).

Eine mögliche rheumatologische/immunologische Grunderkrankung wurde je nach klinischem Befund unter anderem anhand folgender Parameter ausgeschlossen: *Angiotensin-converting enzyme* (ACE), AK gegen Neutrophilenzytoplasma (ANCA), Rheumafaktor (RF) und zyklische Citrullin-Peptid-AK (Anti-CCP). Bei Auffälligkeiten sowie Äußerung von Schmerzen in den Gelenken erfolgte zusätzlich eine sonographische Untersuchung derselben. Anhand antinukleärer (ANA) und anti-Doppelstrang-Desoxyribonukleinsäure-AK (Anti-dsDNS) sollte ein zugrundeliegender systemischer Lupus erythematoses abgeklärt werden, der in bis zu 90 % der Fälle mit Fatigue einhergeht (Mahieu & Ramsey-Goldman, 2017; Ramsey-Goldman & Rothrock, 2010; Yilmaz-Oner et al., 2017).

Vor dem Hintergrund einer vermuteten Immundysregulation mit persistierender Immunaktivierung im Rahmen der Pathogenese des ME/CFS (Scheibenbogen et al., 2014) erfolgte eine die folgenden Parameter fokussierende Immundiagnostik: Gesamt-Ig (Gesamt-IgA, -IgM, -IgG), IgG-Subklassen (IgG1–4), Komplementfaktoren C3 und C4 sowie Komplementstatus (Klassischer Weg (CH50), Alternativweg (AP50), Lektinweg; falls letzterer auffällig war, auch Mannose-bindendes Lektin (MBL)). Eine mögliche Zöliakie wurde mittels Anti-Gewebs-Transglutaminase-AK (tTG-IgA und -IgG) abgeklärt. Der periphere Immunstatus diente als Marker des Aktivierungszustandes der Immunzellen und vermochte etwaige Verschiebungen der T-Zellsubpopulationen im Zusammenhang mit krankheitsassoziierten Störungen oder Dysregulationen aufzuzeigen. Demensprechend erfolgte eine Lymphozytendifferenzierung in Pan-T-Zellen (CD3), Helfer-T-Zellen (CD4), zytotoxische T-Zellen (CD8), Verhältnis CD4/CD8 (CD4/CD8-Ratio), aktivierte T-Zellen (CD3 und humanes Leukozytenantigen- (HLA-)DR+), Pan-B-Zellen (CD19) und NK (CD16, CD56).

Zum Zweck der allergologischen Abklärung wurde das Gesamt-IgE ermittelt sowie bei entsprechender Symptomatik das allergenspezifische IgE im Radio-Allergo-Sorbens-Test (RAST) gegen Inhalationsallergene (sx1), Nahrungsmittel (fx5, fx17) und/oder Hausstaubmilben (hx2) bestimmt.⁴ Die Bestimmung der Gesamt-Tryptase im Serum erfolgte zur Abgrenzung einer systemischen Mastozytose (Balinas et al., 2018; Omdal et al., 2018; Theoharides et al. 2023). Differenzialdiagnostisch davon zu unterscheiden ist das Mastzellaktivierungssyndrom (MCAS), welches sich durch Störungen der Kreislauffunktion bei normwertigen Tryptase-Spiegeln äußern kann.

Zur erweiterten Abklärung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als Ursache der Fatigue erfolgte eine Stuhluntersuchung hinsichtlich α 1-Antitrypsin (AAT) und Calprotectin (Nocerino et al., 2019; Tsai et al., 2019).

2.2.7 10 Minuten-Stehetest. Zur Abklärung einer möglichen OI wurde gemäß dem Protokoll von Rowe et al. (2017) ein 10 Minuten-Stehetest durchgeführt. Der Funktionstest konnte eine pathologische adrenerge Orthostase-Reaktion des Sympathikus erfassen. Die Untersuchung war in drei Intervalle gegliedert. Zunächst wurden in Rückenlage systolischer und diastolischer RR sowie HF minütlich gemessen. Nach fünf Minuten wurden die Patienten aufgefordert, zügig aufzustehen und sich mit dem oberen Rücken an eine Wand zu lehnen (passives Stehen). Die Fersen sollten 5–15 cm von der Wand entfernt sein. Für weitere 10 Minuten wurde die Messung von RR und HF minütlich fortgesetzt. Falls beschwerdebedingt nötig, wurde die Stehphase vorzeitig beendet. Zuletzt folgten erneut zwei Minuten im Liegen. Die Patienten wurden instruiert, während der gesamten Testdauer so bewegungslos wie möglich zu verweilen. Ausgenommen hiervon war der Bericht aller spürbaren Veränderungen im Körper. So

⁴ Die Allergen-Mischung sx1 enthielt Lieschgras (g6), Roggen (g12), Birke (t3), Beifuß (w6), Hausstaubmilbe (d1), Cladosporium herbarum (m2), Katze (e1) und Hund (e5). Die Kindernahrung fx5 setzte sich aus Eiklar (f1), Milcheiweiß (f2), Dorsch (f3), Weizenmehl (f4), Erdnuss (f13) und Sojabohne (f14) zusammen. In der Obstmischung 3 (fx17) waren grüner Apfel (f49), Banane (f92), Birne (f94) und Pfirsich (f95) enthalten. Hx2 bestand aus Hausstaub/Hollister-Stier (h2), Hausstaubmilbe (d1), Mehlmilbe (d2) und Küchenschabe (i6).

wurden alle etwaigen Symptome wie Schwindel, Blässe, Herzklopfen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Ohrgeräusche und weitere individuelle Manifestationen dokumentiert (Rowe et al., 2017).

Änderung und Verlauf von RR und HF nach dem Aufstehen erlaubten eine Beurteilung der Kreislauffunktion und Differenzierung von OI, PoTS und OH. Waren beide Parameter unauffällig, traten jedoch in aufrechter Körperposition Symptome auf, welche im Liegen (prompt) wieder verschwanden, waren die Kriterien einer OI erfüllt.

Von einem PoTS spricht man, wenn es bei symptomatischen Patienten während der 10 Minuten der Stehphase zu einem anhaltenden, pathologisch hohen Anstieg der HF kommt. Bezugspunkt war hierbei der Mittelwert (M) der im Liegen gemessenen Werte. Bei Patienten unter 19 Jahren wurde ein Anstieg um $\geq 40/\text{min}$, bei älteren erwachsenen Patienten um $\geq 30/\text{min}$ als pathologisch gewertet (Freeman et al., 2011). Alternativ wurde die Diagnose bei einem absoluten Anstieg der HF auf $\geq 130/\text{min}$ bei Patienten unter 14 Jahren (Singer et al., 2012), auf $\geq 120/\text{min}$ bei Älteren gestellt (Freeman et al., 2011). Andere Ursachen der Sinustachykardie mussten ausgeschlossen sein (Sheldon et al., 2015). Zudem mussten Symptome einer OI bei Patienten unter 18 Jahren seit ≥ 3 Monaten (Fischer et al., 2018; Stewart et al., 2018), bei Älteren seit ≥ 6 Monaten bestehen (Arnold et al., 2018).

Um die Diagnose eines PoTS stellen zu können, musste außerdem eine OH ausgeschlossen werden. Diese ist definiert über eine Reduktion des systolischen RR um ≥ 20 mmHg und/oder des diastolischen um ≥ 10 mmHg innerhalb der ersten drei Minuten der Stehphase (klassische OH) bzw. nach 3–45 Minuten Stehzeit (verspätete OH) (Tzur et al., 2019). Bei in Ruhe hypertensiven Patienten kann alternativ eine Reduktion des systolischen RR um ≥ 30 mmHg als zentrales Kriterium erwogen werden, da die Amplitude des RR-Abfalls abhängig vom Ausgangswert ist (Freeman et al., 2011).

3. Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar 2019 bis September 2019 konnten insgesamt 15 Pilotpatienten rekrutiert werden. Von 13/15 Patienten (87 %) liegen Follow-up-Daten bis T12 vor, 2/15 Patienten (13 %) wurden nur bis T6 beobachtet (Überblick siehe **Tabelle 3**). Die Anzahl der pro Fragebogen untersuchten Patienten variiert jeweils, da sich einige an weit zurückliegende Ereignisse nicht mehr zu erinnern vermochten oder sich ihrer Antwort nicht sicher waren (sofern nicht anders angegeben, gilt $n = 15$).

Tabelle 3. Charakteristika der Pilotkohorte im Überblick

Anzahl	15
Weiblich	6/15 (40 %)
Männlich	9/15 (60 %)
Alter Tonset (Jahre, <i>M</i>)	10,8 (3–16)
Alter TR (Jahre, <i>M</i>)	14,6 (11–17)
Follow-up bis T12	13/15 (87 %)
Infektiöser Trigger	
V. a. EBV	4/15 (27 %)
Andere	11/15 (73%)
Zeit bis TR (Monate, <i>Mdn</i>)	31 (4–123)
Zeit bis Diagnose (Monate, <i>Mdn</i>)	19 (1–126)
ME/CFS in der Familie	4/15 (27 %)
Autoimmunität in der Familie	12/15 (80 %)
CCC (TR)	10/15 (67 %)
CDW-R (TR)	12/15 ¹ (80 %)
CCC und CDW-R (TR)	7/15 (47 %)
Fukuda-Kriterien (TR)	8/15 ¹ (53 %)
Schulfehlzeiten (% , <i>Mdn</i>)	35 (6–100)
Pflegegrad	2/15 (13 %)
Grad der Behinderung	3/15 (20 %)

¹ Jeweils 3/15 Patienten (20 %) waren negativ wegen einer Erkrankungsdauer < 6 Monate. Tonset: Zeitpunkt des Krankheitsbeginns. TR: Zeitpunkt der Rekrutierung. T12: 12 Monate später. EBV: Epstein-Barr-Virus. CCC: Kanadische Konsensuskriterien. CDW-R: Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen. *M*: Mittelwert. *Mdn*: Median.

3.1 Demographische Daten

6/15 Patienten (40 %) waren weiblich, 9/15 (60 %) männlich. Das Herkunftsland lag bei der überwiegenden Mehrheit (13/15, 87 %) in Deutschland. Das mittlere Alter an TR lag bei 14,6 Jahren (M , Standardabweichung, SD 2,0, Spannweite 11–17), an Tonset bei 10,8 Jahren (SD 4,3, Spannweite 1–16) (siehe **Abbildung 1**). Die Krankheitsdauer bis TR variierte stark von 4–123 Monaten (Median, Mdn 31 Monate), d. h. von mehreren Monaten bis zu über zehn Jahren.

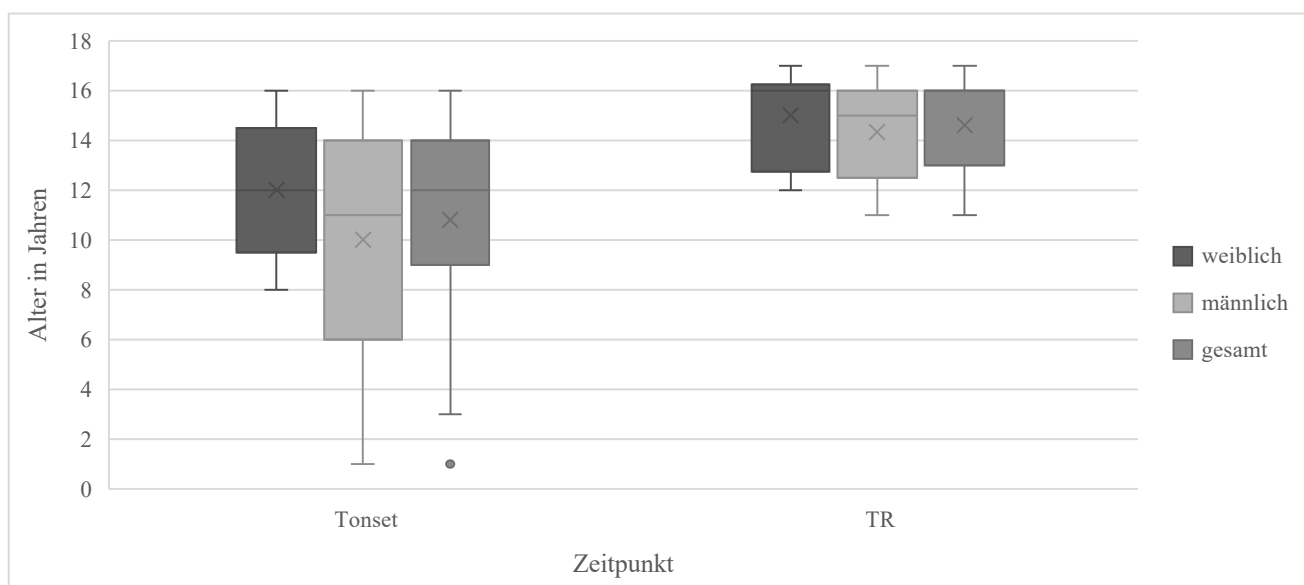


Abbildung 1. Geschlechtsbezogene Altersverteilung bei Krankheitsbeginn und Rekrutierung. Tonset: Zeitpunkt des Krankheitsbeginns. TR: Zeitpunkt der Rekrutierung. X: Mittelwert. —: Median.

3.2 Krankheitsbeginn

Bei allen Patienten hatte sich das Krankheitsbild ME/CFS nach einer anamnestisch zu eruiierenden, klinisch und/oder im Labor dokumentierten Episode mit akuten Infektionszeichen manifestiert. Rund ein Drittel der Fälle (4/15, 27 %) war wahrscheinlich mit einer initialen, frischen EBV-Primärinfektion assoziiert, ohne dass diese an Tonset durch virologische Laboruntersuchungen gesichert worden war. Angesichts der verfügbaren klinischen Befunde (exsudative Tonsillopharyngitis, zervikale Lymphknotenschwellung und/oder Splenomegalie) und/oder typischen nicht-virologischen Laborbefunden (atypische Lymphozytose, Neutropenie, Hepatitis, Laktat-Dehydrogenase-Erhöhung) zum Zeitpunkt der Krankheitsmanifestation war trotz fehlender serologischer Diagnose eine EBV-

Primärinfektion naheliegend. Fälle, bei denen ME/CFS im Anschluss an eine gesicherte EBV-Erstinfektion auftrat, werden in einer anderen Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe untersucht (Manuskript in Vorbereitung). In 7/15 Fällen (46 %) fanden sich andere, klinisch diagnostizierte, spezifische, akute Infektionserkrankungen. Nur in einem Fall wurde die auslösende Infektionserkrankung durch Erregernachweis eindeutig als Influenza A identifiziert. In weiteren 4/15 Fällen (27 %) waren die Trigger nicht weiter klassifizierbare klinische Episoden mit Infektionszeichen der oberen Luftwege (siehe **Abbildung 2**).

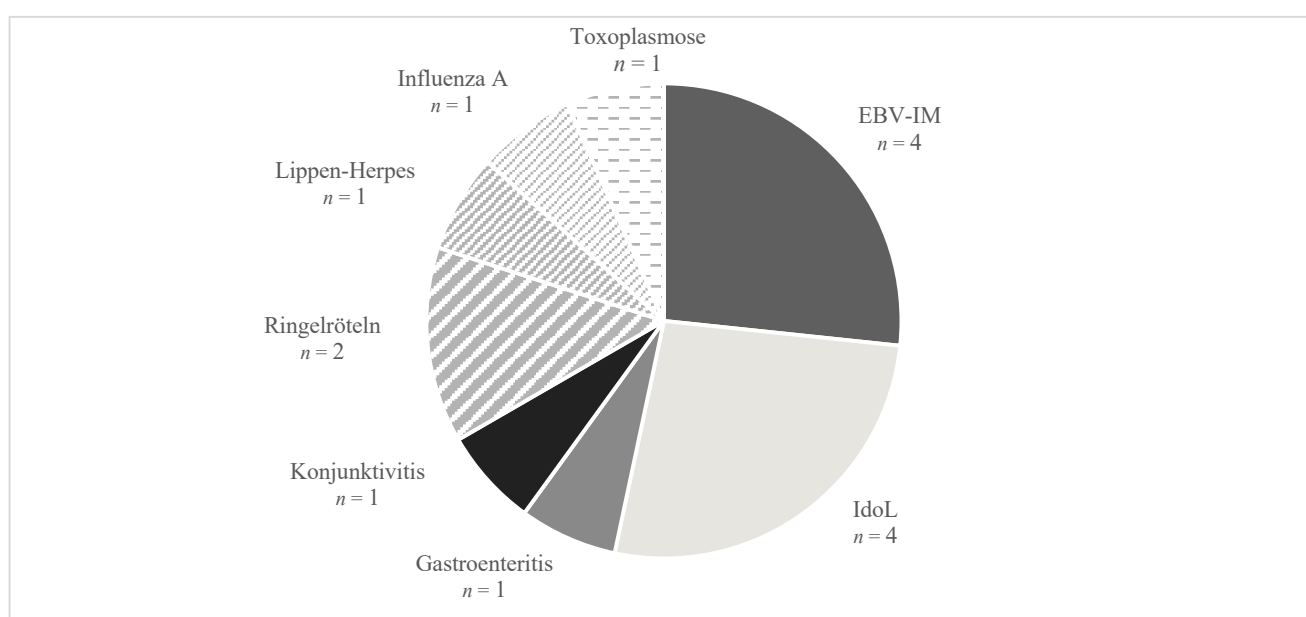


Abbildung 2. Verteilung der infektiösen Trigger.

n: Anzahl der Patienten. EBV-IM: Infektiöse Mononukleose durch Epstein-Barr-Virus. IdoL: Infektion der oberen Luftwege.

Zu beachten ist außerdem, dass sich bei 3/15 Patienten (20 %) Tonset als schleichender Prozess mit episodischen Prodromi darstellte. Ein Pilotpatient beschrieb einen dreigipfligen Verlauf, zunächst aus bester Gesundheit nach körperlicher Anstrengung vereinzelt ungewöhnliche Erschöpfung, dann Magen-Darm-Infekt und nachfolgend nach weiteren zwei Monaten im Anschluss an ein intensives Sporttraining ein anhaltender Erschöpfungszustand. Bei einem weiteren manifestierte sich nach infizierter Wunde, familiärem Stress und vermehrten unspezifischen Infekten eine episodische, je über Wochen bis Monate manifeste Müdigkeit und Schlaptheit. Nachdem eine Influenza-Erkrankung zwei Jahre später ohne

Verschlechterung überstanden worden war, führte eine Tonsillitis im selben Jahr zu einer deutlichen Zunahme der Symptomatik bis hin zu temporärer Bettlägerigkeit.

Auf gezieltes Nachfragen (ohne jedoch standardisiert Faktoren vorzugeben) nannten darüber hinaus zwei Drittel der Patienten (10/15, 67 %) zusätzliche Stressoren, welche erinnerlich in zeitlichem Zusammenhang mit Tonset standen (siehe **Tabelle 4**). Die unter Umwelttoxine gelisteten 2/15 Patienten (13 %) beziehen sich auf ein Geschwisterpaar, bei welchem sich ein initial infektgetriggertes Krankheitsbild nach Kontakt zu häuslichen Umwelttoxinen verschlechtert hatte. Dieselben berichteten außerdem über eine Exposition mit Aktinomyzeten sowie über eine Rauchgasvergiftung drei Jahre nach Tonset.

Tabelle 4. *Zusätzliche Stressoren bei Krankheitsbeginn*

Stressor	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Sportliche Überlastung	6	40
Familiärer Stress	3	20
Weitere Infektionen	2	13
Umwelttoxine	2	13
Schulischer Stress	1	7

Alle Angaben anamnestisch.

Reiseanamnese und Hobbies konnten keinen Hinweis darauf liefern, dass weitere Patienten in unüblichem Maße Kontakt zu chemischen oder Umwelttoxinen gehabt hatten. Die Patienten hatten sechs Monate vor Tonset vorwiegend Reisen innerhalb Europas (8/15, 53 %), aber auch außerhalb Europas (je 1/15, 7 %) unternommen, ohne dass ein bestimmtes Gebiet gehäuft genannt wurde. Einer der Patienten hatte sich während des Urlaubs eine infektiöse Wunde zugezogen, sich aber vor Beginn der ME/CFS-Erkrankung wieder vollends erholt. Ein weiterer, welcher unmittelbar vor Tonset aus dem Urlaub zurückgekehrt war, brachte die Reise in keinen Zusammenhang mit seiner Erkrankung.

Ebenso wurde jegliche Art medizinischer Intervention dokumentiert, um weitere Faktoren, welche mit Tonset assoziiert sein könnten, zu identifizieren. Innerhalb der sechs Monate vor Tonset hatten 9/15

Patienten (60 %) Medikamente und/oder NEM eingenommen, darunter am häufigsten Antibiotika (4/15, 27 %), inhalative Kortikosteroide (3/15, 20 %), Analgetika (2/15, 13 %), NEM (2/15, 13 %) und pflanzliche Präparate (1/15, 7 %). Unverträglichkeiten waren nur bei einem dieser Patienten aufgefallen (Durchfall bei Einnahme fünf verschiedener NEM). Die Anzahl eingenommener Einzelsubstanzen variierte stark (*Mdn*, 10–8 Präparate). 13 Patienten (87 %) waren anamnestisch gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission des Robert Koch-Instituts geimpft,⁵ einer hatte in der Vergangenheit eine grippeähnliche Impfreaktion gezeigt, ein weiterer nach einer Frühsommer-Meningoenzephalitis-Impfung eine Uveitis entwickelt. Keine der Impfungen stand jedoch in engen zeitlichen Zusammenhang mit Tonset (d. h. bis zu sechs Monate zuvor). Die bei 7/15 Patienten (47 %) durchgeführten operativen Eingriffe gingen Tonset jeweils mehr als sechs Monate voraus. Keiner der Patienten hatte sich in der Vergangenheit Transfusionen, Transplantationen oder großen Operationen unterzogen.

3.3 Medizinische Vorgeschichte

6/14 Patienten (43 %) waren per *sectio caesarea* zur Welt gekommen, darunter 2/14 (14 %) als Frühgeborene. Die Mehrheit der Patienten (11/13, 85 %) war gestillt worden. Bei keinem Patienten gab es anamnestisch Auffälligkeiten, die auf einen angeborenen Immundefekt hätten hindeuten können.

Anhand eines standardisierten Fragebogens wurden an TR im Anamnesegespräch relevante Vorerkrankungen und Komorbiditäten, einschließlich derer, welche häufig im Zusammenhang mit ME/CFS diskutiert werden, erfragt (siehe **Tabelle 5**). Darüber hinaus hatte bei 2/15 Patienten (13 %) eine genetische Analyse die Diagnose einer Multiplen Chemikalien-Sensitivität (MCS) ergeben. Nicht dargestellt sind sonstige Komorbiditäten wie Fibromyalgie, hEDS, Reizdarmsyndrom und

⁵ Änderungen in den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (Pneumokokken, VZV, Meningokokken, humane Papillomviren und Rotaviren) wurden nicht explizit berücksichtigt.

Alkoholunverträglichkeit, welche häufig in Zusammenhang mit ME/CFS diskutiert werden, aber innerhalb der Pilotkohorte nicht beobachtet wurden.

Tabelle 5. *Vorerkrankungen und Komorbiditäten*

Erkrankung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Virale Infektionen ¹	14	93
Bakterielle Infektionen ²	11	73
Entzündliche Erkrankungen ³	8	53
Allergien	8	53
Infektiöse Mononukleose	6	40
Dysmenorrhoe	2	33 ⁴
Sonstige fieberhafte Erkrankungen ³	4	27
Nahrungsmittelunverträglichkeiten	4	27
Autoimmunerkrankungen ⁵	3	20

Alle Angaben anamnestisch und bezogen auf die medizinische Vorgeschichte bis zum Zeitpunkt der Rekrutierung. ¹ Am häufigsten Varizellen (9/15, 60 %), Influenza (6/15, 40 %), Drei-Tage-Fieber (5/15, 33 %), Parvovirus B19 (3/15, 20 %) und Herpes-simplex Virus (3/15, 20 %). ² Am häufigsten A-Streptokokken (7/15, 47 %) und Mykoplasmen (2/15, 13 %). ³ ≤ 6 Monate vor Rekrutierung. Unter den fieberhaften am häufigsten einmalig (3/15, 20 %), je 1/15 (7 %) dauerhaft bzw. wöchentliche Episoden. ⁴ Bezogen auf alle weiblichen Patienten ($n = 6$). ⁵ Je 1/15 (7 %) Neurodermitis, Thyreoditis bzw. Uveitis. Nicht standardisiert erfragt, aber in der Differenzialdiagnostik von Fatigue relevant, Asthma (2/15, 13 %) und Migräne (1/15, 7 %).

Wichtige Warnzeichen, die basierend auf der aktuellen Leitlinie „Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID)“ der Arbeitsgemeinschaften der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e. V. (Farmand et al., 2017) zur Identifizierung eines möglichen Immundefekts abgeklärt wurden, sind in **Tabelle 6** dargestellt. Weiter überprüft wurde außerdem die Familienanamnese (Konsanguinität der Eltern (0/15, 0 %), Autoimmunerkrankungen bei Verwandten 1. Grades (2/15, 13 %), bekannter Immundefekt bei Verwandten 1. Grades (3/15, 20 %)). Bei 2/15 Patienten (13 %), einem Geschwisterpaar, hatte eine genetische Analyse einen MBL2-Gendefekt ergeben (Mutter ebenfalls betroffen). Bei einem weiteren Patienten mit Immundefekt in der Familie (Ig-Mangel bei der Mutter) lag keines der untersuchten Warnzeichen vor.

Tabelle 6. Mögliche Warnzeichen eines Immundefekts

Warnzeichen	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Erhöhte Infektanfälligkeit		
≥ 1 Majorinfektion ¹	7	47
≥ 8 Minorinfektionen pro Jahr ²	6	40
Chronisch-wiederkehrende Infektionen ³	2	13
Mögliche Immundysregulation		
Lymphoproliferation ⁴	6	40
Unklare Ekzeme	4	27
Rezidivierendes Fieber ohne Fokus	3	20

Alle Angaben anamnestisch und bezogen auf die medizinische Vorgeschichte bis zum Zeitpunkt der Rekrutierung. ¹7/15 (47 %) Pneumonie, 1/15 (7 %) Sepsis. ²2/15 (13 %) Tonsillitis, je 1/15 (7 %) Halsschmerzen, grippaler Infekt, Zystitis, Pyelonephritis bzw. nicht weiter spezifiziert. ³Je 1/15 (7 %) Pneumonie und Halsschmerzen. ⁴Bei allen weiter spezifizierten rezidivierende Lymphknotenschwellung ($n = 5$).

Bei keinem der Patienten wurden opportunistische Infektionen oder Dauerschäden nach Residuen von Infektionen als weitere Zeichen einer erhöhten Infektanfälligkeit bzw. bekannte Granulome oder eine chronische Darmentzündung als Hinweise einer möglichen Immundysregulation beobachtet.

6/15 Patienten (40 %) erinnerten keines der Warnzeichen. Bei jeweils 2/15 Patienten (13 %) lagen ein, zwei, fünf bzw. sechs, bei 1/15 (7 %) vier verschiedene Warnzeichen gleichzeitig vor.

3.4 Familienanamnese

Unter den rekrutierten Patienten fanden sich zwei Geschwisterpaare (je zwei Brüder) mit jeweils anamnestisch betroffener Mutter. Damit war in 4/15 Fällen (27 %) mindestens ein Verwandter 1. Grades mit ME/CFS diagnostiziert worden. In 2/15 Fällen (13 %) war eine weitere Verwandte von chronischen Erschöpfungszuständen ohne ME/CFS-Diagnose betroffen (Schwester eines Geschwisterpaares). Eines der Geschwisterpaare war zeitgleich an ME/CFS erkrankt, beim anderen erkrankte der jüngere Bruder rund eineinhalb Jahre später. Unter den sonstigen Erkrankungen in der Familie wurden am häufigsten

Krebserkrankungen erinnert (15/15, 100 %), darunter in 7/15 Fällen (47 %) eine Krebserkrankung im Alter unter 50 Jahren, in 1/15 Fällen (7 %) eine Leukämie. In 13/15 Fällen (87 %) fanden sich familienanamnestisch Allergien, darunter in 7/15 Fällen (47 %) bei Verwandten 1. Grades. In 12/15 Fällen (80 %) wurde über Autoimmunerkrankungen in der Familie berichtet, darunter in 2/15 Fällen (13 %) bei Verwandten 1. Grades. Bei 2/3 Patienten (67 %) mit Autoimmunerkrankungen waren auch Familienmitglieder betroffen (siehe **Abbildung 3**).

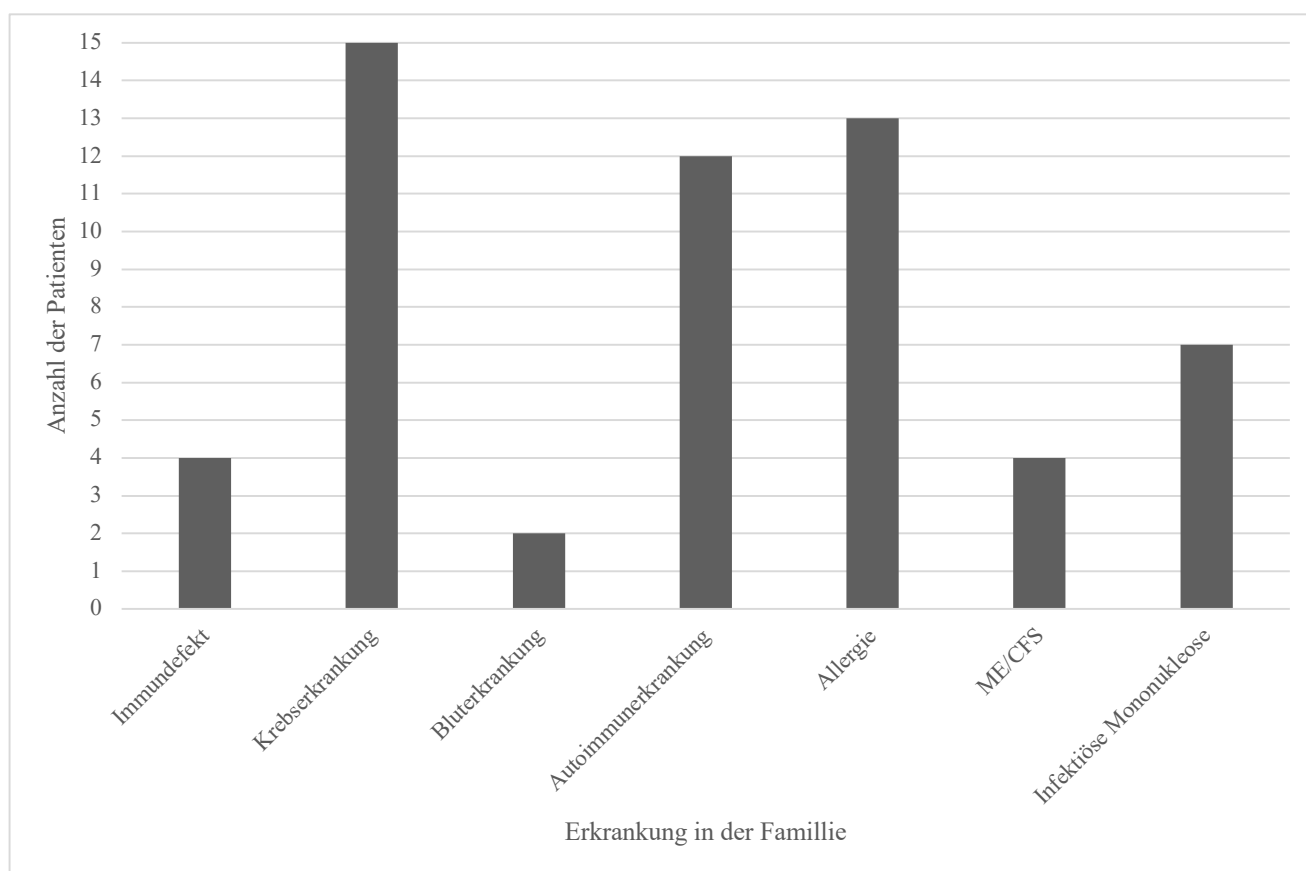


Abbildung 3. *Erkrankungen in der Familie.*

Die häufigsten Autoimmunerkrankungen waren Diabetes mellitus Typ 1 (4/15, 27 %), Neurodermitis (4/15, 27 %), Hashimoto-Thyreoiditis (3/15, 20 %), Morbus Basedow (3/15, 20 %) und Psoriasis (1/15, 7 %). ME/CFS: Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom.

Anamnestisch hatten 6/15 Patienten (40 %) eine EBV-IM in der Vorgeschichte, darunter berichteten 4/15 Patienten (27 %) von weiteren betroffenen Familienmitgliedern, die eine EBV-IM durchgemacht hatten. Unter den 4/15 Patienten (27 %) mit vermutlich EBV-getriggerten ME/CFS gab es nur 2/15 (13 %), die Fälle von EBV-IM in der Familie erinnerten.

3.5 Aktuelle Erkrankung und Krankheitsverlauf

3.5.1 Diagnosekriterien. An TR erfüllten 3/15 Patienten (20 %) nur die CCC und 5/15 Patienten (33 %) nur die Kriterien des CDW-R. Bei 7/15 (47 %) konnte die Diagnose eines postinfektiösen ME/CFS anhand beider Scores gestellt werden. Die Fukuda-Kriterien wurden an TR von 8/15 Patienten (53 %) erfüllt. 7/15 Patienten (47 %) erfüllten an TR alle drei Kriterien (siehe **Abbildung 4**).

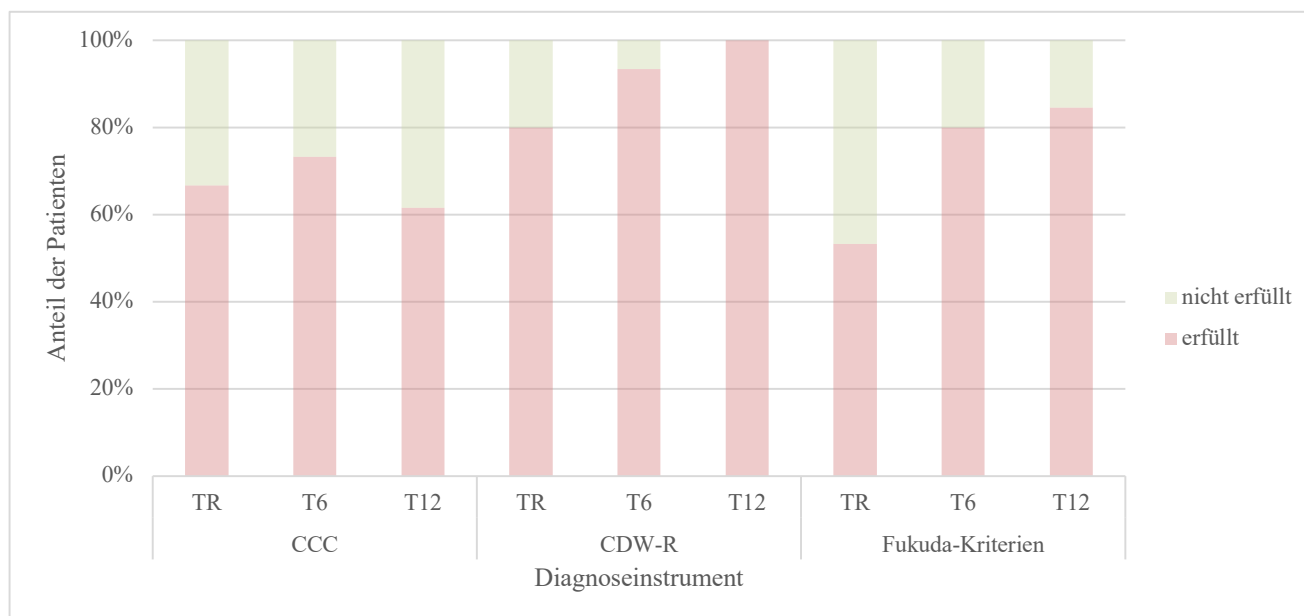


Abbildung 4. Positive Diagnosescores im Krankheitsverlauf.

CCC: Kanadische Konsensuskriterien. CDW-R: Klinisch-diagnostisches Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen. TR: Rekrutierungszeitpunkt (evaluiert: $n = 15$ gesamt). T6: 6 Monate nach TR (evaluiert: $n = 15$ gesamt). T12: 12 Monate nach TR (CCC evaluiert: $n = 13$, CDW-R evaluiert: $n = 11$, Fukuda-Kriterien evaluiert: $n = 13$). An T12 waren zwei Patienten bereits aus der Studie ausgeschieden. Weitere zwei erreichten innerhalb des Beobachtungszeitraums die Volljährigkeit, sodass bei diesen die Kriterien des pädiatrischen CDW-R nicht abgefragt wurden.

3.5.1.1 Kanadische Konsensuskriterien (CCC). Bei 10/15 Patienten (67 %) konnte an TR die Diagnose anhand der CCC gestellt werden. In den übrigen Fällen waren die essenziellen Symptomkomplexe kognitive Manifestationen (3/15, 20 %) oder Schlafstörungen (2/15, 13 %) nicht erfüllt (darunter bei jeweils einem Patienten zusätzlich auch das Kriterium Schmerzen). Der Anteil der Patienten, welcher die CCC erfüllte, nahm im Verlauf zunächst auf 11/15 (73 %) an T6 zu, um dann an T12 wieder auf 8/13 (62 %) abzufallen. Von den zwei zwischen T6 und T12 ausgeschiedenen Patienten erfüllte einer an T6 die CCC, der andere nicht. Neben einem Patienten, der bereits an T6 keine PEM mehr

zeigte, war das Fehlen von Schmerzen der häufigste Grund, weshalb bei den weiteren drei (T6) bzw. vier (T12) Patienten die Diagnose ME/CFS nicht bzw. nicht mehr vergeben wurde (siehe **Abbildung 5**).

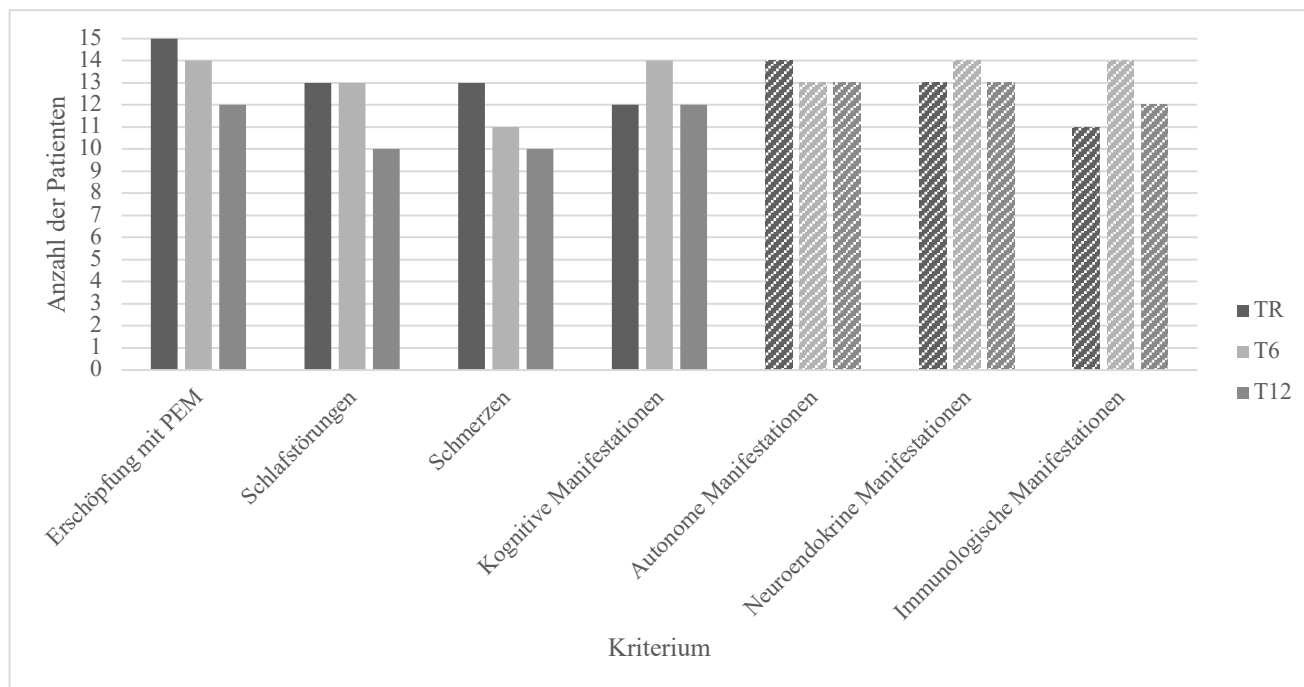


Abbildung 5. Positive CCC im Krankheitsverlauf.

Anzahl der Patienten, welche die einzelnen Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) jeweils zum Zeitpunkt der Rekrutierung (TR) (gesamt $n = 15$), 6 Monate später (T6) (gesamt $n = 15$) bzw. 12 Monate nach TR (T12) (gesamt $n = 13$) erfüllten. Zur Diagnosestellung müssen alle nicht-schraffiert dargestellten und zwei der drei schraffiert dargestellten Symptomkomplexe erfüllt sein. PEM: post-exertionelle Malaise.

3.5.1.2 Kriterien des klinisch-diagnostischen Arbeitsblatts von Rowe und Kollegen (CDW-R).

12/15 Patienten (80 %) erfüllten an TR alle Kriterien des CDW-R, zu ähnlichen Anteilen mit einem leichten bis mittelschweren (7/15, 47 %) bzw. mittelschweren bis schweren (5/15, 33 %) ME/CFS und mit einem durchschnittlichen Gesamt-Schweregrad des ME/CFS von 12,7 (SD 1,7). Gemäß dem CDW-R erfolgt bei 0–4/18 Punkten die Zuordnung „ME/CFS unwahrscheinlich“, bei 5–12/18 Punkten als „leichtes bis mittelschweres ME/CFS“ und bei 13–18/18 Punkten als „mittelschweres bis schweres ME/CFS“. Bei den restlichen 3/15 Patienten (20 %) konnte gemäß CDW-R keine ME/CFS-Diagnose vergeben werden, da die Krankheitsdauer an TR sechs Monate unterschritt; die Diagnosestellung erfolgte hier anhand der CCC. Im Krankheitsverlauf nahm der Anteil der Patienten, bei denen gemäß CDW-R die Diagnose ME/CFS gestellt werden konnte, auf 14/15 (93 %) an T6 bzw. 11/11 (100 %) an T12 zu. Gleichsam nahm

der durchschnittliche Schweregrad der anhand dieser Kriterien mit ME/CFS diagnostizierten Patienten von 12,7 (SD 1,7) an TR ($n = 12$) über 13,4 (SD 2,4) an T6 ($n = 14$) auf 15,1 (SD 1,5) an T12⁶ ($n = 11$) zu. Insgesamt stieg der Anteil der mittelschwer bis schwer Betroffenen von 5/15 (33 %) an TR auf 10/15 (67 %) an T6 bzw. 11/11 (100 %) an T12 (bezogen auf alle pädiatrischen Patienten) (siehe **Abbildungen 6** und **7**). Die individuelle Entwicklung des ME/CFS-Schweregrads über den Krankheitsverlauf von TR bis T12 ist in **Abbildung 8** dargestellt. Alle an TR bereits mittelschwer bis schwer erkrankten Patienten blieben dies auch im Krankheitsverlauf. Von einer Verschlechterung betroffen waren die an TR bereits mehrere (3–10) Jahre Erkrankten. Der Schweregrad der drei Patienten, bei welchen an TR nur aufgrund des Zeitkriteriums (Krankheitsdauer ≤ 6 Monate) keine Diagnose vergeben werden konnte, blieb konstant.

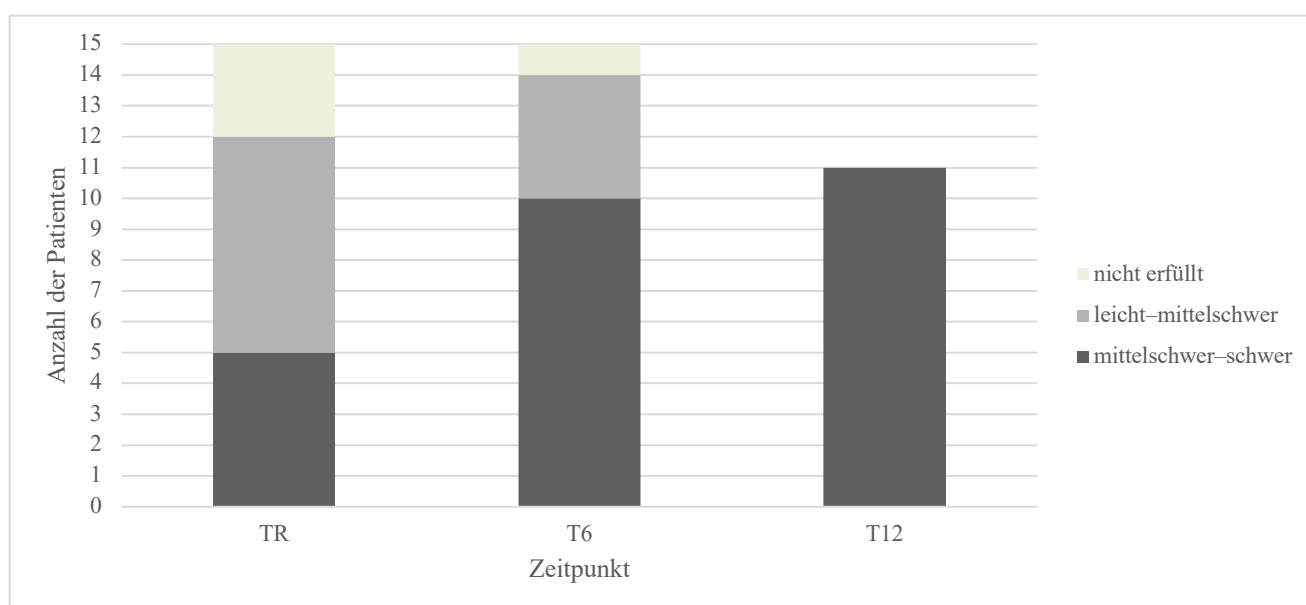


Abbildung 6. Positive Kriterien des CDW-R im Krankheitsverlauf.

Anzahl der Patienten an den drei Zeitpunkten TR–T12, die die Kriterien des klinisch-diagnostischen Arbeitsblatts von Rowe und Kollegen (CDW-R) nicht erfüllten (hellgrün) bzw. bei denen ein leichtes bis mittelschweres (mittelgrau) oder mittelschweres bis schweres (dunkelgrau) Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom diagnostiziert wurde. Evaluiert wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung (TR) und 6 Monate später (T6) jeweils $n = 15$ Patienten und 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 11$ Patienten.

⁶ Unter den an T12 aus der Studie ausgeschiedenen Patienten war einer leicht, der andere schwer betroffen, sodass die Zusammensetzung der Pilotkohorte weitgehend unbeeinträchtigt und Vergleiche im Verlauf sinnvoll blieben.

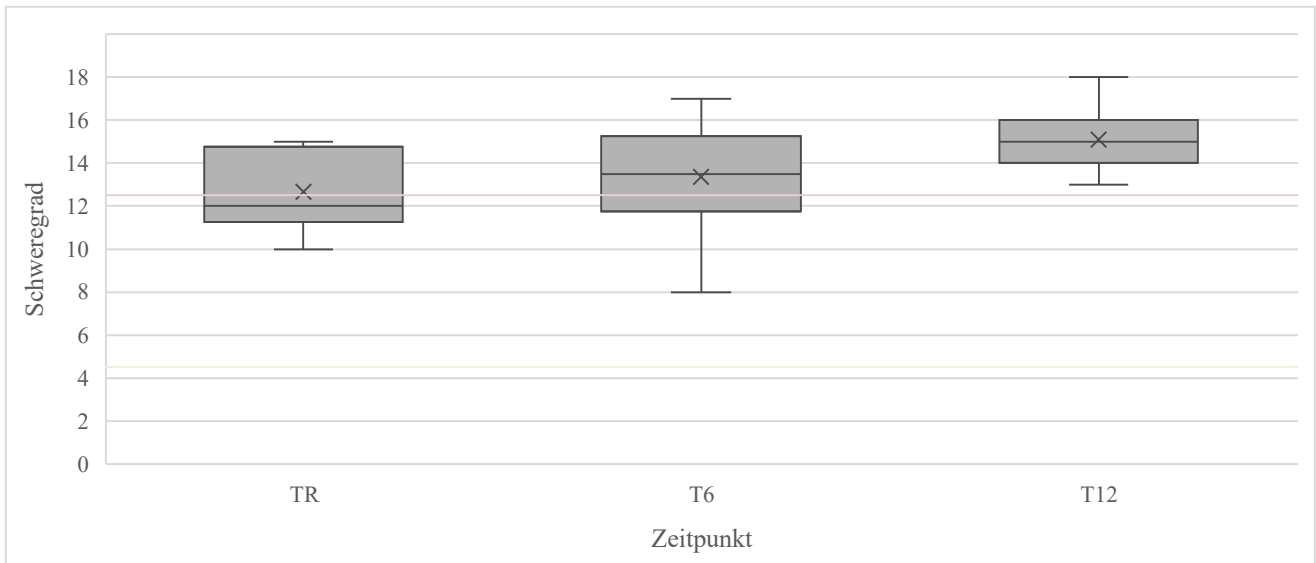


Abbildung 7. ME/CFS-Schweregrad gemäß CDW-R im Krankheitsverlauf.

Zeitpunkt der Rekrutierung (TR): $n = 12$, 6 Monate später (T6): $n = 14$, 12 Monate nach TR (T12): $n = 11$. 5–12/18: leichtes bis mittelschweres Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS), 13–18/18: mittelschweres bis schweres ME/CFS gemäß dem klinisch-diagnostischen Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen (CDW-R). X: Mittelwert. —: Median.

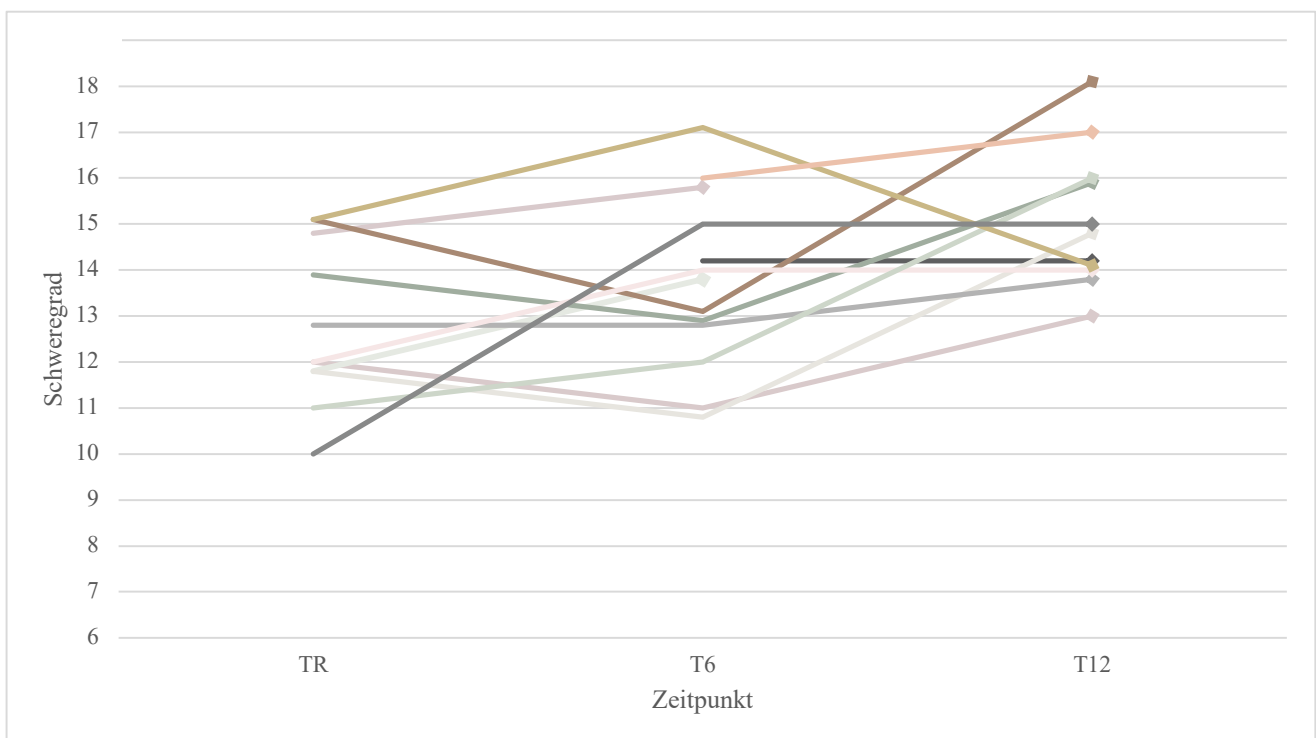


Abbildung 8. Individueller Verlauf des ME/CFS-Schweregrads gemäß CDW-R.

TR: Zeitpunkt der Rekrutierung. T6: 6 Monate später. T12: 12 Monate nach TR. 5–12/18: leichtes bis mittelschweres Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS), 13–18/18: mittelschweres bis schweres ME/CFS gemäß dem klinisch-diagnostischen Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen (CDW-R). Die Abstufung erfolgt in ganzen Zahlen, sich überlagernde Linien sind gestapelt dargestellt.

Der Schweregrad der Symptomkomplexe, die einzelnen Diagnosekriterien des CDW-R entsprechen, ist im Verlauf von TR bis T12 in **Abbildung 9** dargestellt. Auffallend ist, dass an TR 8/15 Patienten (53 %) mit eingeschränkter Funktionsfähigkeit, 7/15 (47 %) mit Schmerzen, jeweils 6/15 (40 %) mit Fatigue bzw. PEM und 5/13 (38 %) mit kognitiven Manifestationen von diesen Symptomen schwer betroffen waren, wohingegen keiner der 14/15 Patienten mit Schlafstörungen diese als schwer ausgeprägt einschätzte. Im Krankheitsverlauf stieg, abgesehen von einem Patienten, welcher an T6 weder PEM noch eine eingeschränkte Funktionsfähigkeit oder Fatigue und damit insgesamt nicht die Kriterien des CDW-R erfüllte, unter den restlichen 14 (T6) bzw. elf (T12) Patienten, der Anteil derer mit schwerer Ausprägung dieser Symptome. An T12 klagten immer noch 9/11 Patienten (82 %) über Schlafstörungen bzw. 11/11 (100 %) über kognitive Manifestationen (14/15, 93 % bzw. 13/15, 87 % an TR), darunter jedoch alle nur in leichter Ausprägung.

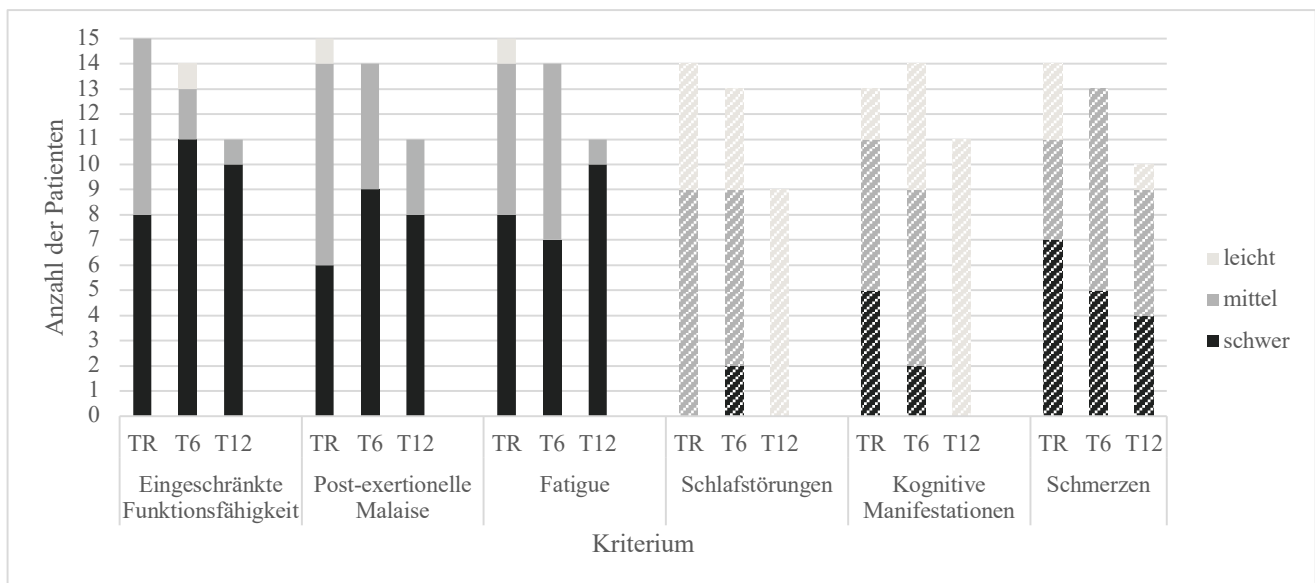


Abbildung 9. Schweregrad der Symptomkomplexe gemäß CDW-R im Krankheitsverlauf.

Evaluiert wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung (TR) und 6 Monate danach (T6) jeweils $n = 15$ und 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 11$ Patienten. Gezeigt ist die Zahl der Patienten, die die Kriterien des klinisch-diagnostischen Arbeitsblatts von Rowe und Kollegen (CDW-R) erfüllten. Zur Diagnosestellung müssen alle nicht schraffiert dargestellten und zwei der drei schraffiert dargestellten Kriterien erfüllt sein.

3.5.1.3 Vergleich unterschiedlicher Diagnosekriterien. **Abbildung 10** gibt einen Überblick darüber, wie viele Patienten an TR (gesamt $n = 15$), T6 (gesamt $n = 15$) bzw. T12 (gesamt $n = 11$) jeweils nur die CCC, nur die Kriterien des CDW-R oder beide Diagnosescores erfüllten (dargestellt sind nur solche Patienten, bei denen zum jeweiligen Zeitpunkt beide Kriterien erhoben wurden). Zu beachten ist, dass alle Patienten, die nur die CCC erfüllten (TR 3/15, 20 %), die Kriterien des CDW-R einzig aufgrund des Zeitkriteriums (Krankheitsdauer ≤ 6 Monate) nicht erfüllten. An T6 bzw. T12 wurden alle Patienten, welche die CCC erfüllten, auch von dem CDW-R als positiv erfasst. Dagegen erfüllten 5/15 Patienten (33 %) an TR, 3/15 (20 %) an T6 und 4/11 (36 %) an T12 nur die Kriterien des CDW-R (darunter alle von einem leichten bis mittelschweren ME/CFS Betroffenen). Das lag daran, dass das CDW-R eine Diagnosestellung erlaubte, wenn zwei der drei Symptomkomplexe Schlafstörungen, kognitive Manifestationen bzw. Schmerzen vorhanden waren, wohingegen für die CCC alle diese Symptomkomplexe gleichzeitig vorliegen müssen.

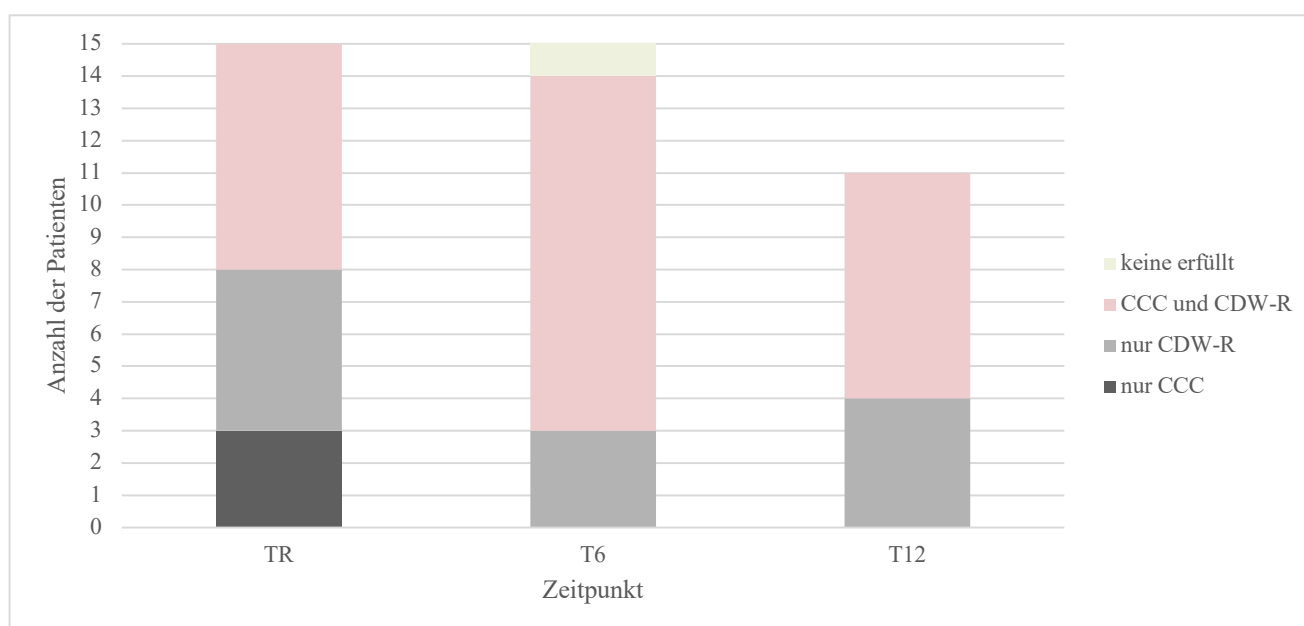


Abbildung 10. *Positive Diagnosescores mit post-exertioneller Malaise im Krankheitsverlauf.* Die Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) und das Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen (CDW-R) wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung (TR) ($n = 15$), 6 Monate später (T6) ($n = 15$) bzw. 12 Monate nach TR (T12) ($n = 11$) evaluiert. Dargestellt ist die Zahl der Patienten, die die Diagnosescores jeweils erfüllten. Nicht dargestellt an T12 sind zwei Patienten, bei welchen altersbedingt (≥ 18 Jahre) nur noch die CCC erhoben wurden; einer erfüllte die CCC, der andere nicht mehr.

3.5.1.4 Fukuda-Kriterien. Die Fukuda-Kriterien werden nicht mehr für die Diagnose empfohlen, weil die Belastungsintoleranz mit PEM darin kein essenzielles Kriterium ist. In der eigenen Arbeit wurden sie miterhoben, um eine Vergleichbarkeit der eigenen Kohorte mit publizierten Kohorten zu ermöglichen, welche über die Fukuda-Kriterien diagnostiziert worden waren. Die positiven Diagnosescores im Krankheitsverlauf sind in den **Abbildungen 11** und **12** dargestellt.

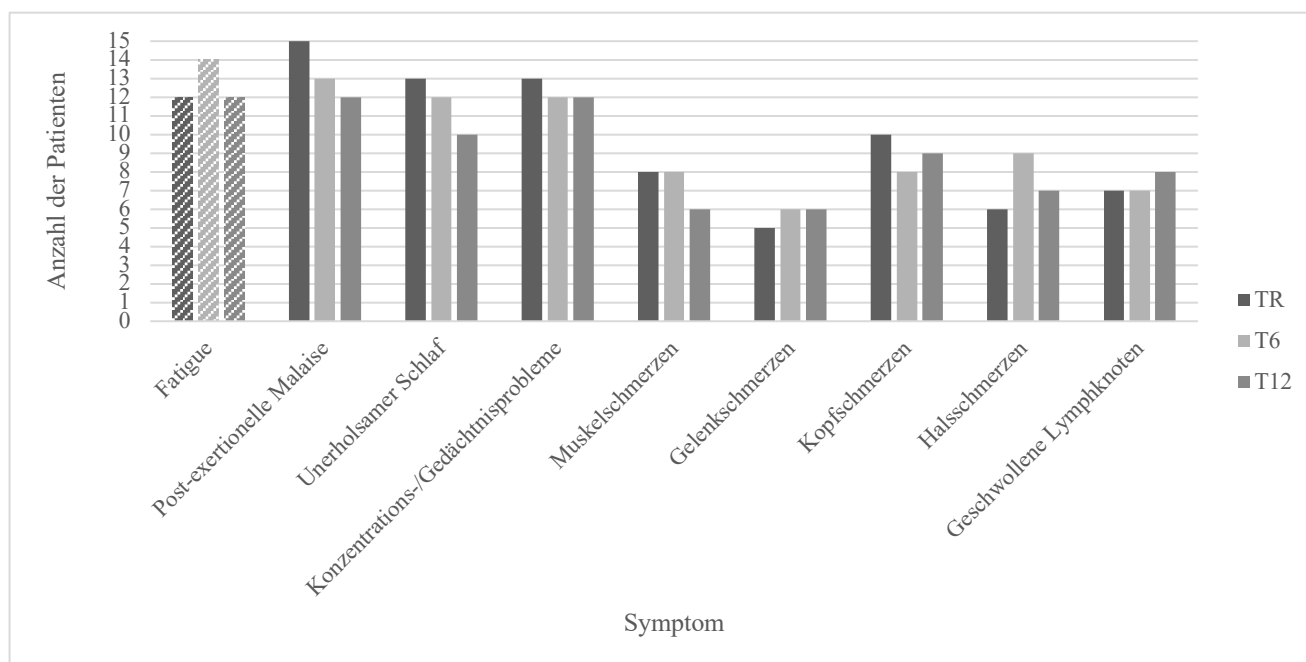


Abbildung 11. Positive Fukuda-Kriterien im Krankheitsverlauf.

Evaluiert wurden bei Rekrutierung (TR) und 6 Monate später (T6) jeweils $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 13$ Patienten. Die Fukuda-Kriterien erfordern eine Fatigue mit Dauer ≥ 6 Monate.

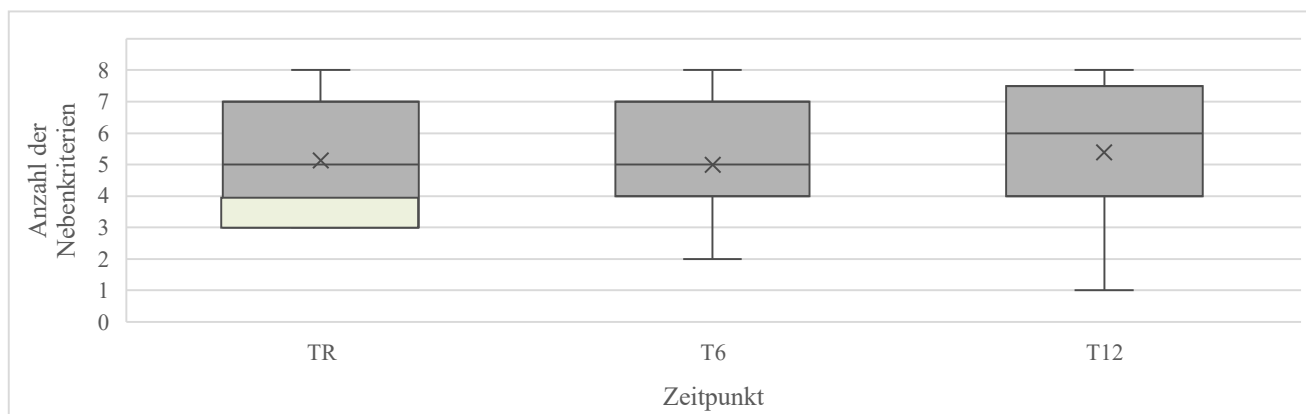


Abbildung 12. Positive Fukuda-Nebenkriterien im Krankheitsverlauf.

Evaluiert wurden bei Rekrutierung (TR) und 6 Monate später (T6) jeweils $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 13$ Patienten. Die Fukuda-Kriterien erfordern ≥ 4 Nebenkriterien. X: Mittelwert. —: Median.

Bei Anwendung der Fukuda-Kriterien erhielten an TR 8/15 Patienten (53 %) die Diagnose ME/CFS. Bei den restlichen 7/15 (47 %) konnte die Diagnose nicht vergeben werden, da entweder die Fatigue weniger als 6 Monate andauerte (3/15, 20 %) oder weniger als vier der acht Nebenkriterien erfüllt waren (4/15, 27 %). Im Krankheitsverlauf nahm der Anteil der Patienten, die die Fukuda-Kriterien erfüllten, auf 12/15 (80 %) an T6 bzw. 11/13 (85 %) an T12 zu (*Mdn* TR 5 (3–8), T6 5 (2–8) bzw. T12 6 (1–8) Nebenkriterien)). Während das Nebenkriterium der PEM von allen Studienpatienten aufgrund der Einschlusskriterien erfüllt wurde, zählten an TR Gelenkschmerzen (5/15, 33 %), Halsschmerzen (6/15, 40 %) und geschwollene Lymphknoten (7/15, 47 %) zu den seltener erfüllten Nebenkriterien. An T6 ($n = 15$) bzw. T12 ($n = 13$) war, abgesehen von einem Patienten, welcher das Leitkriterium der Fatigue nicht mehr erfüllte, der häufigste Grund für ein Nichterfüllen der Fukuda-Kriterien das Fehlen von Schmerzen.

3.5.2 Grad der Funktionseinschränkung. Der Grad der alltagsrelevanten Funktionseinschränkung wurde mittels des Bell-Scores bezogen auf Tätigkeiten im Kindergarten- bzw. Schulbetrieb ermittelt. Die Punkteskala reicht von 0 (ständig schwere Symptome) bis 100 (keine Symptome in Ruhe). Die überwiegende Mehrheit (13/15, 87 %) der Patienten gab an TR im Selbstrating einen Bell-Score von 20–50 an, gleichbedeutend mit „mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe“. Etwa die Hälfte (7/15, 47 %) schätzte ihren funktionellen Zustand auf einen Bell-Score von 30, je 2/15 Patienten (13 %) auf 50, 40 bzw. 20. Weitere 2/15 Patienten (13 %) wählten Werte äquivalent zu „leichte Symptome in Ruhe“ (Bell-Score 60–80). Insgesamt betrachtet war keiner der Patienten imstande, „ohne Schwierigkeiten [...] regulär am Kindergarten- bzw. Schulbetrieb teilzunehmen“.

Der Bell-Score diene außerdem als Maß für die Krankheitsschwere. Wie bereits an TR (13/15, 87 %) gab der Großteil der Patienten auch im Verlauf nach 6 Monaten (T6: 11/15, 73 %) bzw. nach 12 Monaten (T12: 9/11, 82 %) „mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe“ an (TR: *Mdn* 30, Spannweite 20–80; T6: *Mdn* 30, Spannweite 10–90; T12: *Mdn* 20, Spannweite 10–90). An T6 schätzten damit 12/15 Patienten (80 %) und an T12 10/11 Patienten (91 %) ihren funktionellen Zustand auf einen Bell-Score

≤ 50 ein. An T6 lag der Bell-Score von 7/15 Patienten (47 %) und an T12 von 6/11 Patienten (55 %) sogar bei ≤ 20. Als „die meiste Zeit bettlägerig“ (Bell-Score 10) ordnete sich einer der Patienten an T6 und T12 ein. Im Gegensatz dazu hatten sich zwei der bereits an TR weniger eingeschränkten Patienten bis T12 mit Scores von 80–90 (leichte bzw. keine Symptome in Ruhe) stabilisiert (siehe **Abbildungen 13** und **14**).



Abbildung 13. Funktionseinschränkung gemäß Bell-Score im Krankheitsverlauf.

Evaluiert wurden bei Rekrutierung (TR) und 6 Monate später (T6) jeweils $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 11$ Patienten. Die *Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale* (Bell-Score) reicht von 0 (ständig schwere Symptome) bis 100 (keine Symptome in Ruhe). X: Mittelwert. —: Median.

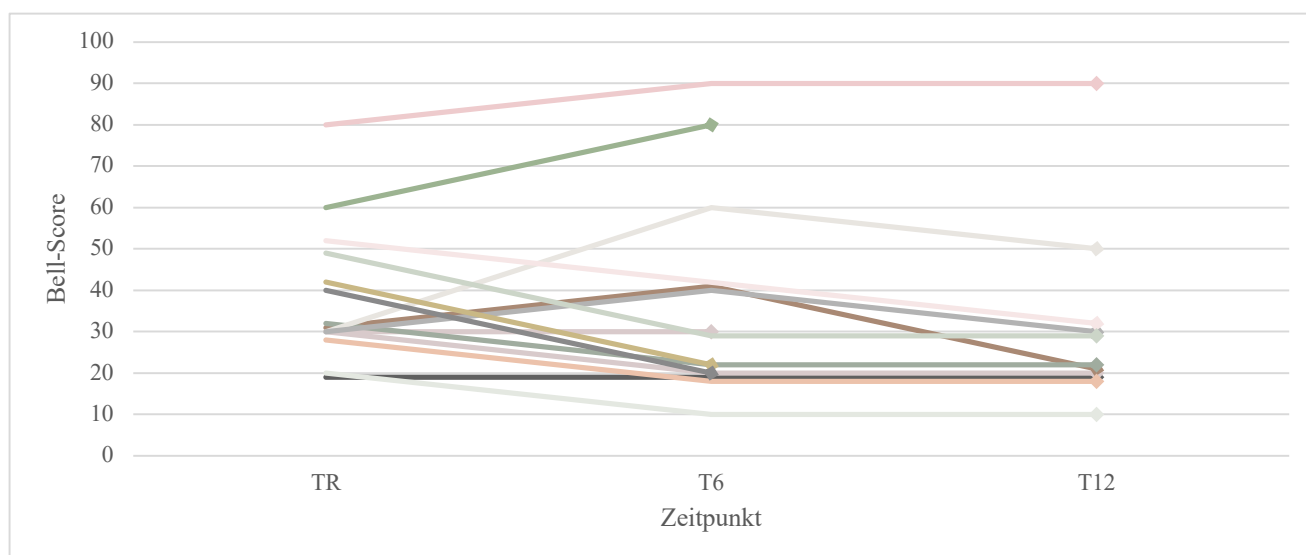


Abbildung 14. Individueller Verlauf der Funktionseinschränkung gemäß Bell-Score.

TR: Zeitpunkt der Rekrutierung. T6: 6 Monate später. T12: 12 Monate nach TR. Die *Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale* (Bell-Score) reicht von 0 (ständig schwere Symptome) bis 100 (keine Symptome in Ruhe). Die Abstufung erfolgt in Zehnerschritten, sich überlagernde Linien sind gestapelt dargestellt.

3.5.3 Ausmaß und Schweregrad der Fatigue. Alle Patienten gaben an TR bei mindestens vier der im CFQ abgefragten Erschöpfungssymptome an, mittel bis schwer betroffen zu sein und erfüllten somit die Falldefinition der schweren, d.h. anhaltenden und klinisch bedeutsamen Fatigue. Die einzelnen Symptome wurden mit einem Wert von 0 (nicht) bis 3 (schwer) beurteilt und daraus ein additiver Gesamtscore der Intensität der Symptome (Schweregrad) sowie differenziert physische und mentale Fatigue berechnet. Im Schnitt zeigten sich die Patienten an TR stärker von physischer ($M\ 16,7$, $SD\ 2,5$ von maximal 21 erreichbaren Punkten) als mentaler Fatigue betroffen ($M\ 6,9$, $SD\ 2,2$ von maximal 12 erreichbaren Punkten). Sowohl Anzahl als auch Schweregrad der im CFQ erfragten Erschöpfungssymptome blieben an T6 ($n = 15$) bzw. T12 ($n = 11$) verglichen mit TR konstant. Ein Patient erfüllte ab T6 nicht mehr die Falldefinition der schweren Fatigue, da er nur noch drei mittel bis schwer ausgeprägte Symptome aufwies. Auch die durchschnittlichen Scores der beiden Dimensionen physischer (TR: $M\ 16,7$, $SD\ 2,5$; T6: $M\ 16,2$, $SD\ 3,4$; T12: $M\ 16,6$, $SD\ 3,9$) und mentaler Fatigue (TR: $M\ 6,9$, $SD\ 2,2$; T6: $M\ 7,3$, $SD\ 2,2$; T12: $M\ 7,1$ $SD\ 2,1$) blieben weitgehend unverändert. Hier wurden durchschnittlich 79 % bzw. 59 % der Maximalpunktzahl physischer bzw. mentaler Fatigue erreicht (siehe **Abbildung 15**).

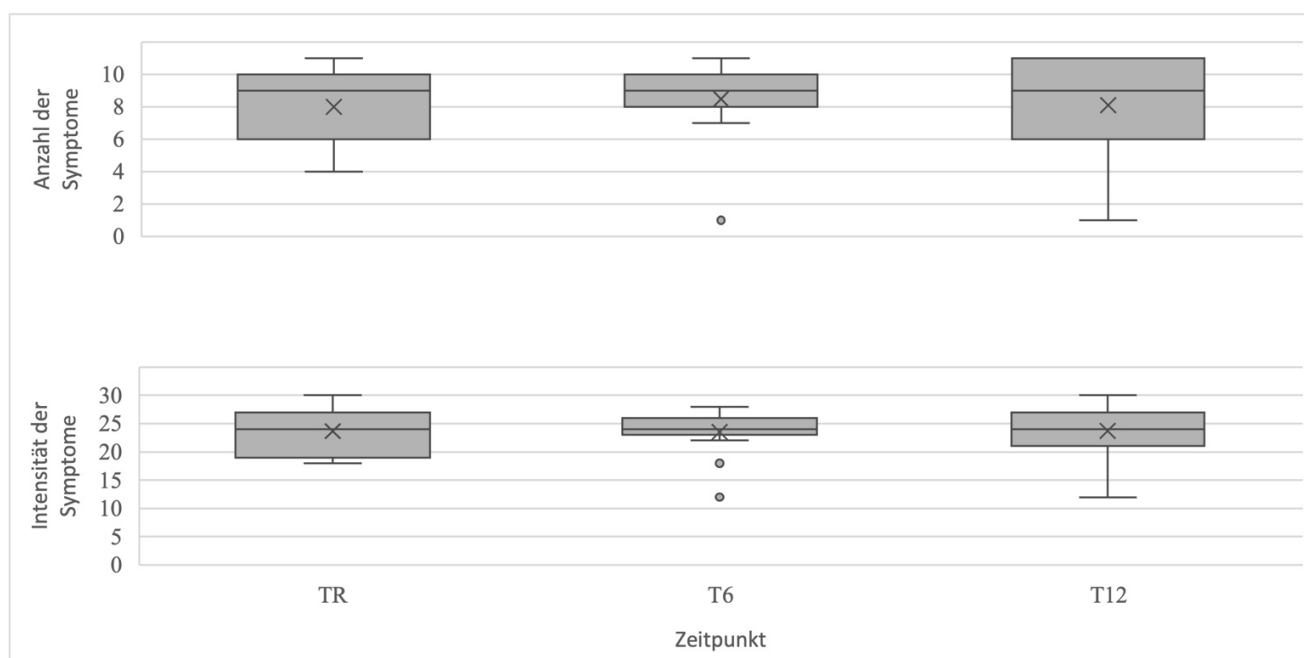


Abbildung 15. Anzahl und Intensität der Symptome in der Chalder Fatigue Scale im Krankheitsverlauf. Evaluiert wurden bei Rekrutierung (TR) und 6 Monate später (T6) jeweils $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 11$ Patienten. Anzahl: Die Punkteskala reicht von 0–11. Bei ≥ 4 Symptomen ist die Falldefinition schwerer Fatigue erfüllt. Intensität: Die Punkteskala reicht von 0–33, wobei höhere Werte eine stärkere Beeinträchtigung anzeigen. Jedes Symptom wird mit einem Wert von 0 (nicht) bis 3 (schwer) beurteilt. X: Mittelwert. —: Median.

3.5.4 Klinisches Bild. Mittels des SI wurde das klinische Bild differenziert erfasst. 90–100 % der Patienten ($n = 14$) berichteten an TR von PEM, Erschöpfung, Bedarf an Ruhepausen, Leistungseinschränkungen, Stressintoleranz, Erinnerungsschwierigkeiten, Konzentrationsproblemen, mentaler Erschöpfbarkeit, Schwindel beim Aufstehen, Temperaturempfindlichkeit und Niedergeschlagenheit. Bei 80–90 % der Patienten lagen Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, Aufmerksamkeitsschwäche beim Lesen, unerholsamer Schlaf, Halsschmerzen und ein grippiges Gefühl vor. Je mehr als die Hälfte der Patienten beklagte außerdem weitere Schmerzmanifestationen wie Muskelschmerzen (11/14, 79 %), Bauchschmerzen (10/14, 71 %) und Gelenkschmerzen (7/14, 50 %). Sonstige Symptome sind **Abbildung 16** zu entnehmen. Mit Ausnahme von Herzrasen (6/14, 43 %), Schwindel beim Gehen (6/14, 43 %) und Durchfall (6/14, 43 %) wurden alle weiteren Symptome in mehr als der Hälfte der Patienten beobachtet.

Bezogen auf die Anzahl der Patienten, die das jeweilige Symptom betraf, wurden bei Stressintoleranz und Temperaturempfindlichkeit die höchsten Intensitäten berichtet (je 7/13, 54 % mit schwerer Ausprägung). Weiter gaben je über 40 % derjenigen mit PEM (6/14), Erschöpfung (6/14), Leistungseinschränkungen (6/13), Gelenkschmerzen (3/7) und mentaler Erschöpfbarkeit (6/14) den höchstmöglichen Schweregrad an. Erinnerungsschwierigkeiten (8/13, 62 % leicht), Herzrasen (5/6, 83 % mittel) und Schüttelfrost (6/7, 86 % mittel) gehörten zu den weniger schwer ausgeprägten Symptomen.

Betrachtet man die individuelle Auftretshäufigkeit der einzelnen Symptome (jeweils bezogen auf die Anzahl insgesamt betroffener Patienten, die eine Angabe zur Häufigkeit machten), wurden PEM und Leistungseinschränkungen am häufigsten als „immer“ präsent genannt (je 11/14, 79 %), gefolgt von Temperaturempfindlichkeit (9/14, 64 % immer) und Stressintoleranz (7/14, 50 % immer). Hervorzuheben ist außerdem, dass Durchfall, insofern vorhanden, nur vereinzelt (8/9, 89 % selten) auftrat. Ebenso zählten Sehstörungen (4/9), Herzrasen (4/9), Schlafstörungen (5/10), Lichtempfindlichkeit (6/13) und Schüttelfrost (4/9) zu den weniger frequenten Symptomen (je ≥ 40 % selten) (siehe **Abbildung 17**).

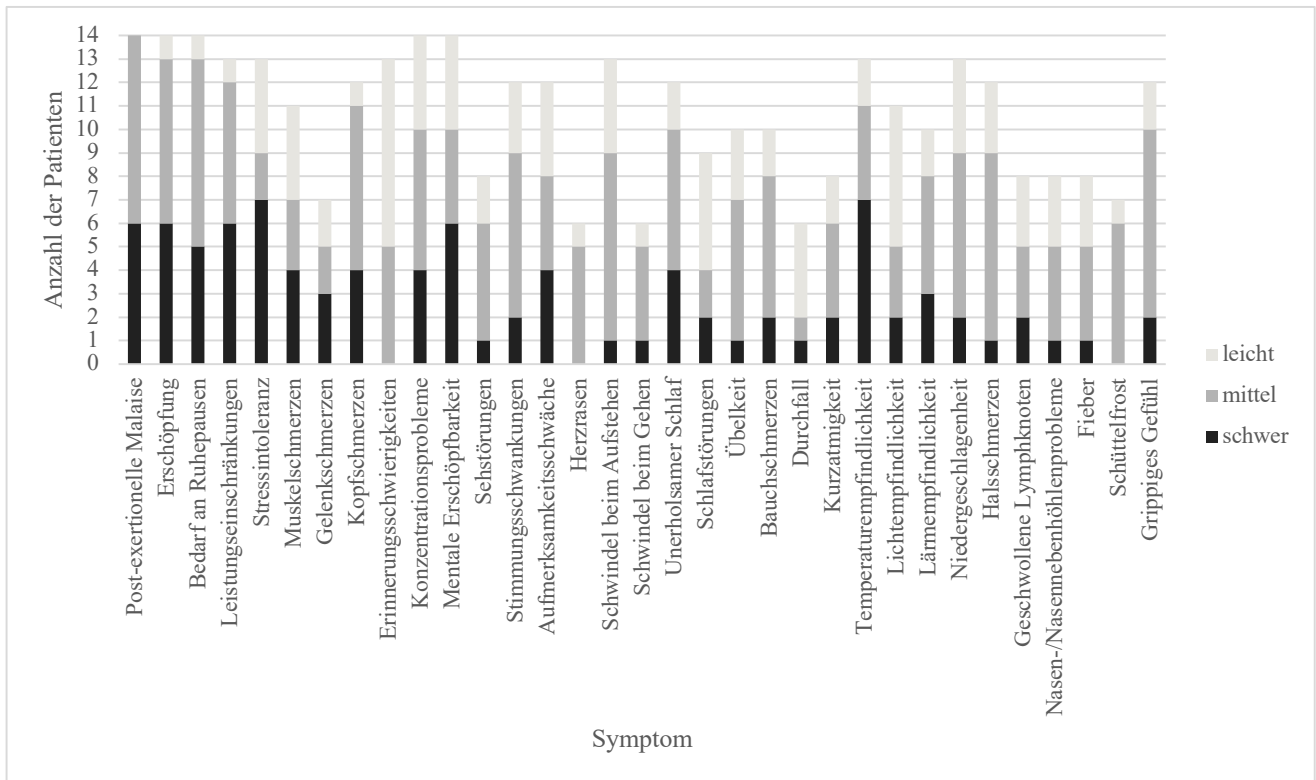


Abbildung 16. Häufigkeit und Schweregrad der Symptome im Symptom Inventory bei Rekrutierung. Evaluiert wurden $n = 14$ Patienten. Aufmerksamkeitschwäche: Bezogen auf das Lesen.

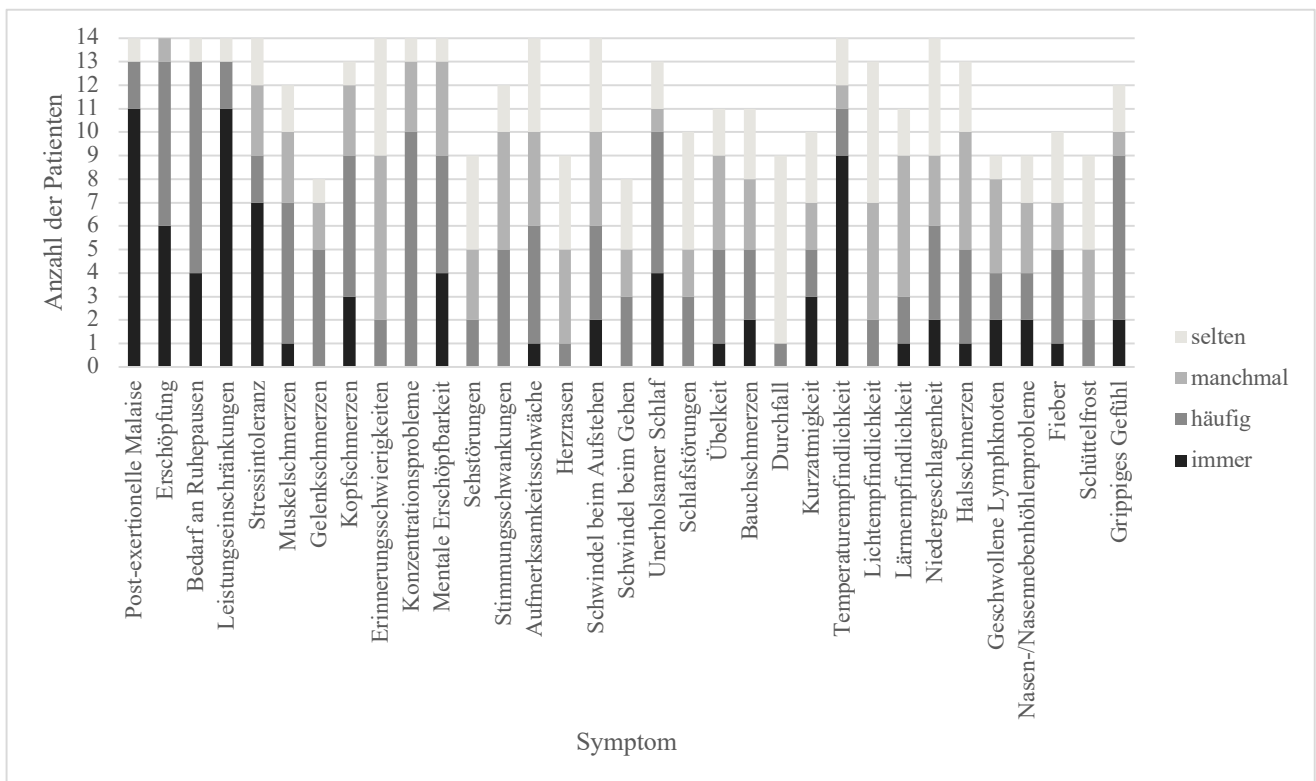


Abbildung 17. Individuelle Häufigkeit der Symptome im Symptom Inventory bei Rekrutierung. Evaluiert wurden $n = 14$ Patienten. Aufmerksamkeitschwäche: Bezogen auf das Lesen.

Die Multiplikation von Schweregrad (transformierter Wert, welcher durch Multiplikation des originalen Schweregrads diesen stärker als die Häufigkeit wichtet) und Häufigkeit lieferte den Belastungsgrad der einzelnen Symptome (Wertebereich 0–16). Die höchsten Scores ergaben sich für PEM (M 11,6, SD 4,0, Spannweite 2,5–16), Leistungseinschränkungen (M 11,2, SD 5,2, Spannweite 0–16), Temperaturempfindlichkeit (M 10,7, SD 6,2, Spannweite 0–16), Erschöpfung (M 10,6, SD 4,6, Spannweite 2–16), Bedarf an Ruhepausen (M 9,8, SD 4,6, Spannweite 1–16), Stressintoleranz (M 9,5, SD 6,8, Spannweite 0–16) und mentale Erschöpfbarkeit (M 8,8, SD 5,9, Spannweite 1–16) (siehe **Abbildung 18**).

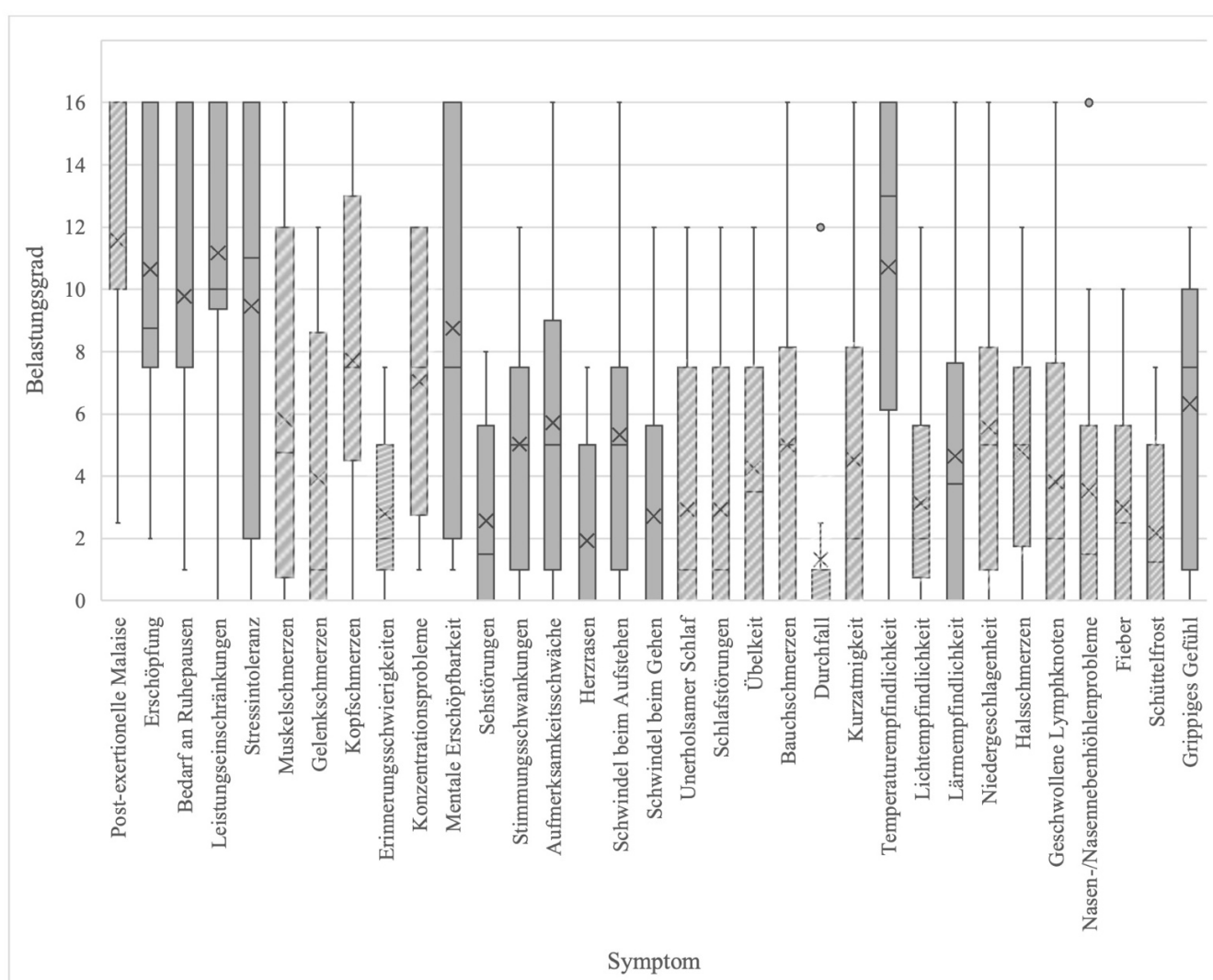


Abbildung 18. Belastungsgrad der Symptome im Symptom Inventory bei Rekrutierung.

Evaluiert wurden $n = 14$ Patienten. Die Punkteskala reicht von 0–16, wobei höhere Werte mit einem größeren Belastungsgrad einhergehen. Nur die schraffierten Belastungsgrade gemäß der Originalversion des *Symptom Inventory* (SI) fließen in die Berechnung des SI-Gesamtscores mit ein. Alle weiteren Symptome wurden in Anlehnung an den Fragebogen des Charité Fatigue Centrum ergänzt, um landesweite Vergleiche zu ermöglichen. Aufmerksamkeitschwäche: Bezogen auf das Lesen.

Der SI-Gesamtscore (Wertebereich 0–304) beschreibt die Summe der Belastungsgrade aller Einzelsymptome pro Patienten. Über den 12-monatigen Beobachtungszeitraum blieb der SI-Gesamtscore weitgehend konstant (M 90,8–93,1 SD 37,0–41,1), hatte sich aber verglichen mit Tonset (M 109,6 SD 52,4) auf einem niedrigeren, d. h. besseren Niveau stabilisiert (siehe **Abbildung 19**). Insgesamt änderte sich das klinische Bild der Erkrankung nur wenig. Neun der elf Symptome, welche an TR ($n = 14$) bei 90–100 % der Patienten beobachtet wurden, blieben dies auch nach zwölf Monaten Studiendauer bzw. mehr als zehn Jahren Krankheitsdauer ($n = 11$). Temperaturempfindlichkeit verbesserte sich über das Ausgangsniveau zum Anfangszeitpunkt der Erkrankung hinaus (Tonset: 13/15, 87 %; TR: 13/14, 93 %; T12: 9/11, 82 %). Niedergeschlagenheit hatte sich seit Tonset (14/15, 93 %) über TR (TR 13/14, 93 %) bis T12 (8/11, 73 %) stetig gebessert. Im Gegensatz dazu war Schwindel beim Aufstehen (Tonset: 12/15, 80 %) im Laufe der Erkrankung auf schlechteren Werten stagniert (TR–T12: 91–93 %).

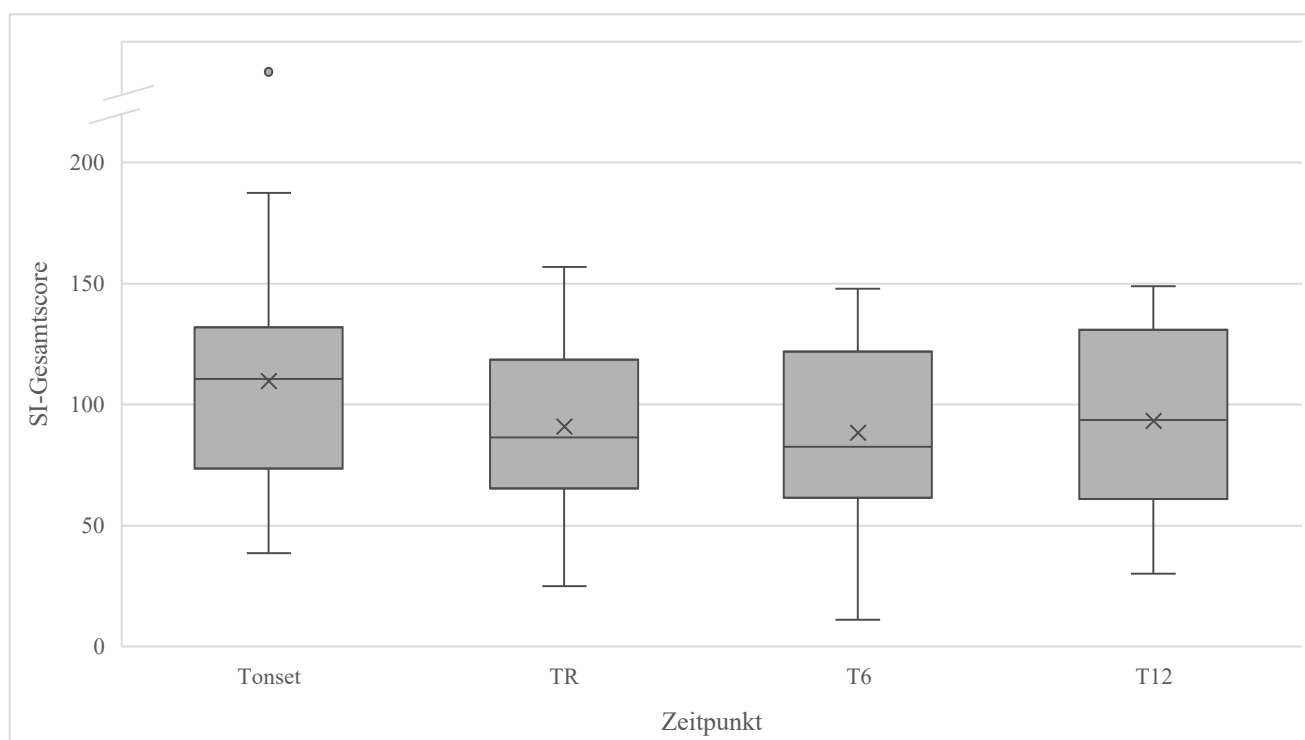


Abbildung 19. Gesamtbelastungsgrad der Symptome im Symptom Inventory im Krankheitsverlauf. Evaluiert wurden bei Krankheitsbeginn (Tonset) $n = 15$ Patienten, bei Rekrutierung (TR) $n = 14$ Patienten, 6 Monate später (T6) $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) $n = 11$ Patienten. Durch Addition der Belastungsgrade der einzelnen Symptome im Symptom Inventory (SI) kann ein Gesamtscore von 0–304 erzielt werden, wobei höhere Werte eine größere Symptomlast anzeigen. X: Mittelwert. —: Median.

Der SI erlaubt neben dem Gesamtscore die Berechnung eines sogenannten Falldefinition-Scores, welcher nur die für ME/CFS charakteristischen Symptome miteinbezieht. **Abbildung 20** zeigt die Entwicklung der Belastungsgrade dieser Symptome seit Tonset. Während die Belastung durch Gelenkschmerzen (Tonset: *Mdn* 0,0, Spannweite 0,0–16,0; T12: *Mdn* 2,5, Spannweite 0,0–12,0) oder Muskelschmerzen (Tonset: *Mdn* 2,0, Spannweite 0,0–16,0; T12: *Mdn* 7,5, Spannweite 2,0–16,0) zunahm, blieb die Belastung durch Kopfschmerzen (*Mdn* 7,5, Spannweite 0,0–16,0) konstant, die Belastung durch Halsschmerzen (Tonset: *Mdn* 7,5, Spannweite 0,0–16,0; T12: *Mdn* 3,0, Spannweite 0,0–7,5) war sogar abnehmend. Detaillierte Informationen über die Entwicklung von sowohl Schweregrad als auch Häufigkeit jedes dieser Falldefinitions-Symptome sind **Abbildung 21** zu entnehmen.

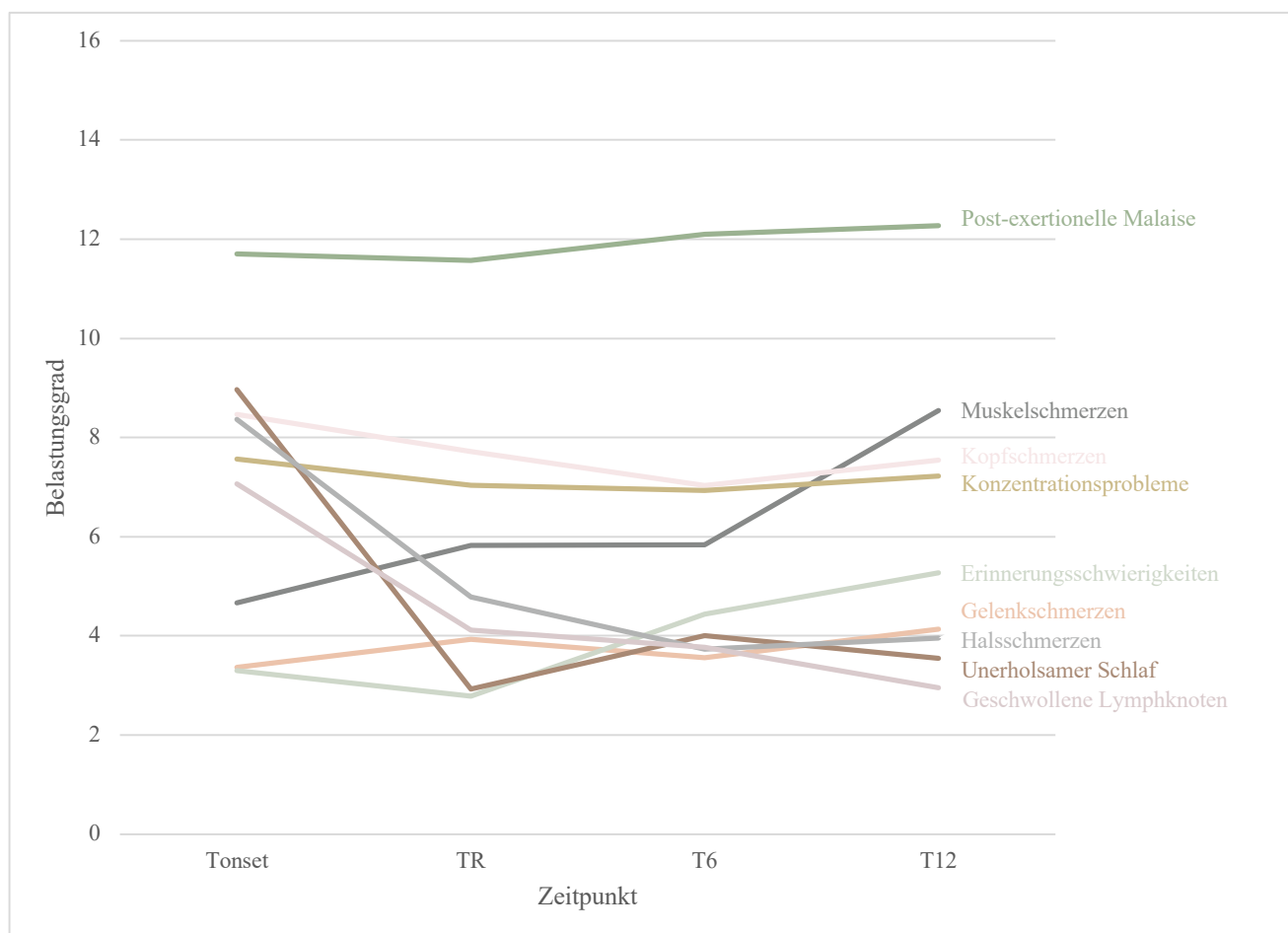


Abbildung 20. Verlauf der Falldefinitions-Symptome im Symptom Inventory.

Evaluiert wurden bei Krankheitsbeginn (Tonset) $n = 15$ Patienten, bei Rekrutierung (TR) $n = 14$ Patienten, 6 Monate später (T6) $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) $n = 11$ Patienten. Dargestellt ist der Median auf der Punkteskala von 0–16, wobei höhere Werte mit einem größeren Belastungsgrad einhergehen.

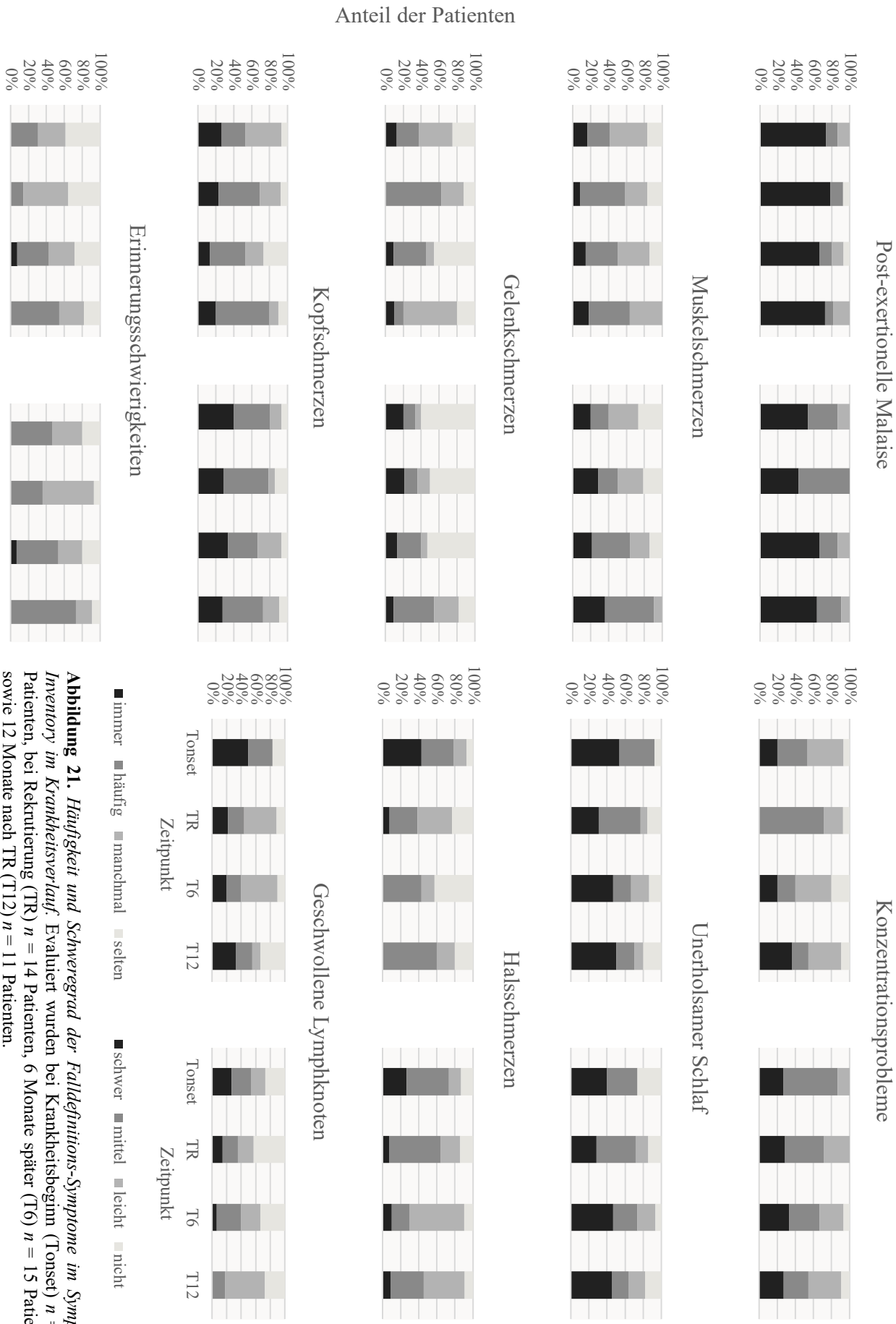


Abbildung 21. Häufigkeit und Schweregrad der Falldefinitions-Symptome im Symptom Inventory im Krankheitsverlauf. Evaluiert wurden bei Krankheitsbeginn (Tonset) $n = 15$ Patienten, bei Rekrutierung (TR) $n = 14$ Patienten, 6 Monate später (T6) $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) $n = 11$ Patienten.

Auffallend ist, dass PEM über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg konstant mit der Häufigkeit „immer“ bewertet wurde. Außerdem wurde über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg weitgehend konstant eine schwere Ausprägung angegeben. Der Schweregrad von Erinnerungsschwierigkeiten, Konzentrationsprobleme und Halsschmerzen wurde über den Zeitverlauf eher im mittleren Bereich (leicht bis mittel) und kaum in den Extrembereichen (schwer oder nicht präsent) eingeschätzt.

3.5.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.

3.5.5.1 Short Form-36 Health Survey. Zur Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität können eine körperliche (KSK) und eine psychische (PSK) Summenskala berechnet werden. Diese lassen sich in Verhältnis zu zwei deutschen Normstichproben (14–20 Jahre) aus 1994 und 1998 setzen (KSK: M 53,38–55,66, SD 5,25–5,45 bzw. PSK: M 48,97–52,26, SD 6,42–7,50) (Morfeld et al., 2011). Mit mittleren Scores von 26,3 (SD 9,1) auf der KSK bzw. 44,2 (SD 8,2) auf der PSK gaben die Patienten der Pilotkohorte an TR insgesamt überwiegend niedrigere Werte und damit eine höhere Beeinträchtigung der Lebensqualität als die Normstichproben an. Die Patienten waren insgesamt stärker körperlich als psychisch beeinträchtigt. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Dimensionen der subjektiven Gesundheit an TR, zeigte sich die stärkste Beeinträchtigung bei körperlicher Rollenfunktion (Mdn 0,0, Spannweite 0,0–75,0), sozialer Funktionsfähigkeit (Mdn 12,5, Spannweite 0,0–100,0) und Vitalität (Mdn 20,0, Spannweite 0,0–70,0) (siehe **Abbildung 22**).

Weder die durchschnittlichen Summenscores von KSK und PSK noch deren Verhältnis zueinander (PSK durchschnittlich 21,4 Punkte niedriger) änderte sich über den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten (T12: $n = 11$) wesentlich. Passend hierzu lieferte das Einzelitem des SF-36, welches die Wahrnehmung der aktuellen Gesundheit (T12) im Vergleich zum vergangenen Jahr (TR), erfragt, einen durchschnittlichen Wert von 3,1 (SD 1,0) (Wertespanne 1 (derzeit viel besser) bis 5 (derzeit viel schlechter), 3 (keine Veränderung)). In einem nächsten Schritt wurde die Kohorte unterteilt in diejenigen, welche zwölf Monate vor TR bereits bzw. noch nicht erkrankt waren. Für die bereits an ME/CFS erkrankten Patienten ergab das Item der Gesundheitsänderung an TR einen mittleren Wert von 2,8 (SD 1,4), d. h. keine

wesentliche Änderung der Gesundheitswahrnehmung bezogen auf den früheren Krankheitsverlauf. Den im Vorjahr noch nicht erkrankten Patienten ging es dahingegen an TR deutlich schlechter ($M\ 4,7, SD\ 0,6$).

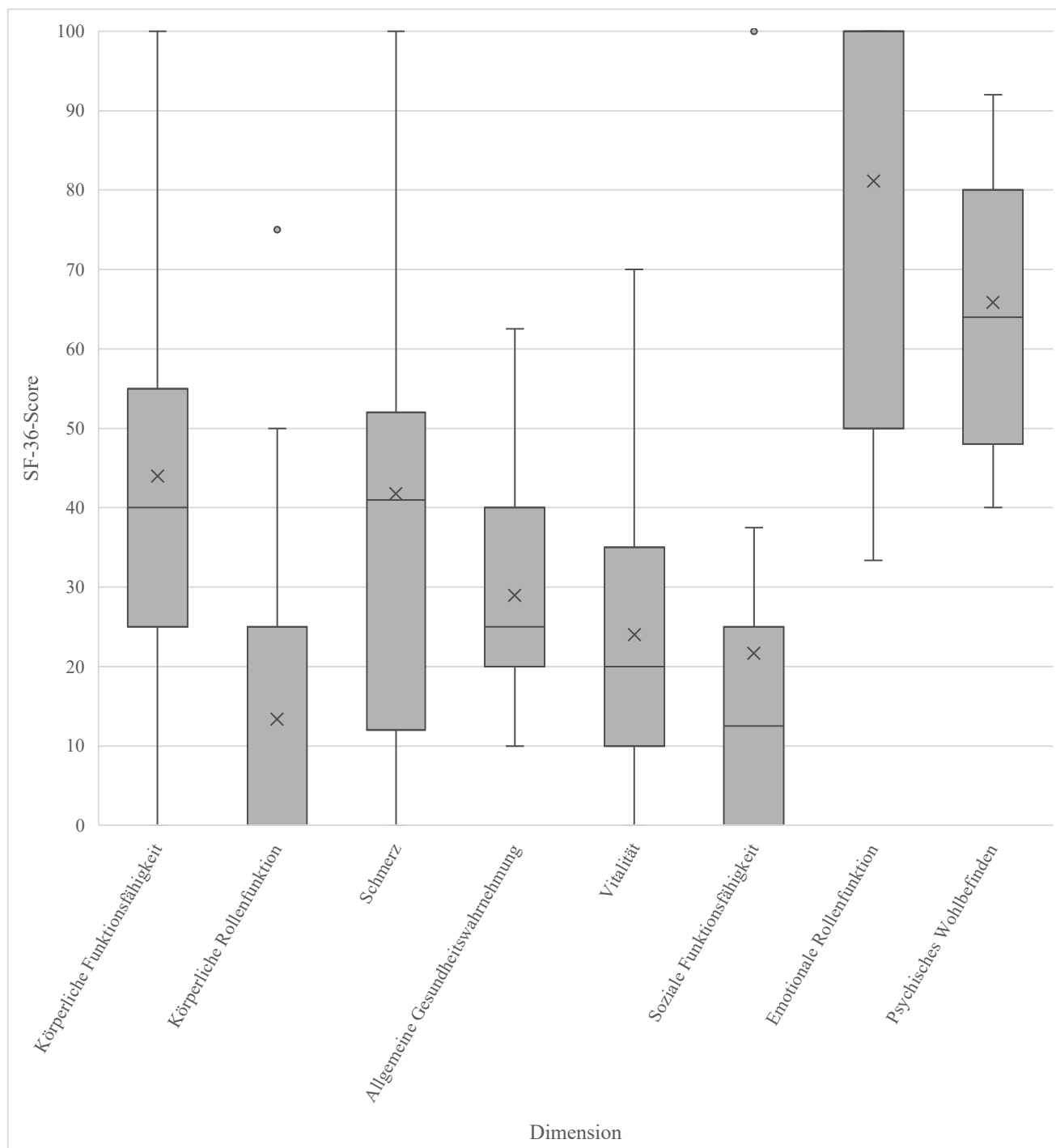


Abbildung 22. Dimensionen der Lebensqualität im Short Form-36 Health Survey bei Rekrutierung. Die Punkteskala des Short Form-36 Health Survey (SF-36) reicht von 0–100, wobei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität hinsichtlich der jeweiligen Dimension einhergehen. X: Mittelwert. —: Median.

3.5.5.2 Pediatric Quality of Life Inventory. Der PedsQL ergab an TR mittlere Scores von 28,9 (*SD* 22,0) auf der KSK bzw. 54,7 (*SD* 13,7) auf der PSK (Normstichproben (5–18 Jahre) KSK: *M* 80,19–86,86, *SD* 13,88–19,30; PSK: *M* 79,37–80,73, *SD* 14,70–15,70 (Varni et al., 2003; Varni et al., 2001)). Der errechnete Gesamtscore lag damit bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten (87 %) im mittleren Drittel (Normstichprobe *M* 82,87, *SD* 13,16, höhere Werte bedeuten eine geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität). Verglichen mit emotionaler (*Mdn* 55, Spannweite 45–90) und sozialer (*Mdn* 60, Spannweite 40–100) (*n* = 14) Funktion, zeigten sich die Patienten deutlich mehr betroffen bei körperlicher (*Mdn* 21,9, Spannweite 0,0–90,6) und schulischer Funktion (*Mdn* 35, Spannweite 10–85) (*n* = 13). Im Verlauf präsentierten sich weitgehend konstante Werte und Verhältnisse der KSK und PSK. Ebenso waren körperliche (T12: *Mdn* 21,9, Spannweite 0,0–84,4) und schulische (T12: *Mdn* 30, Spannweite 20,0–91,7) Funktion weiter die am meisten beeinträchtigten Dimensionen (*n* = 11) (siehe **Abbildung 23**).

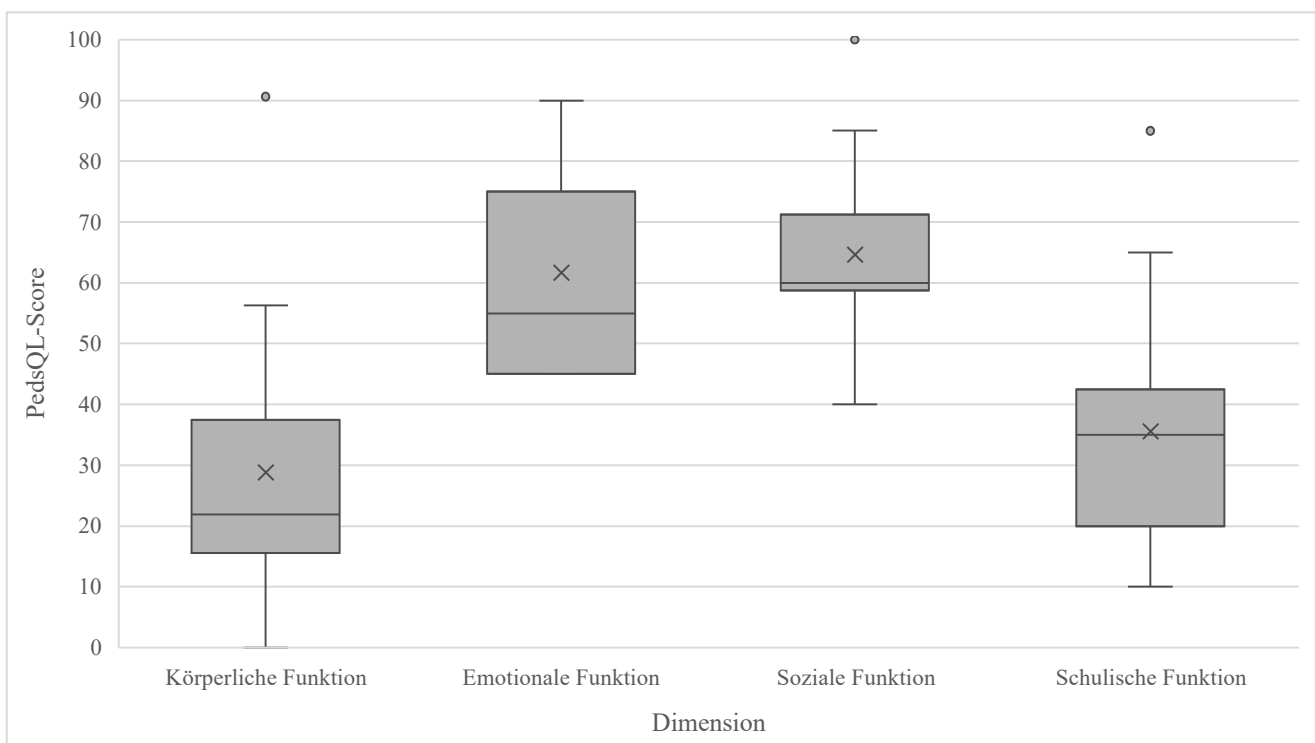


Abbildung 23. Dimensionen der Lebensqualität im Pediatric Quality of Life Inventory bei Rekrutierung. Evaluiert wurden hinsichtlich körperlicher und emotionaler Funktion jeweils *n* = 15 Patienten sowie hinsichtlich sozialer Funktion *n* = 14 und schulischer Funktion *n* = 13 Patienten. Die Punkteskala des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) reicht von 0–100, wobei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität hinsichtlich der jeweiligen Dimension einhergehen. X: Mittelwert. —: Median.

3.5.5.3 Vergleich von Short Form-36 Health Survey und Pediatric Quality of Life Inventory.

Abbildung 24 stellt die mittels SF-36 bzw. PedsQL erfassten KSK bzw. PSK zu allen betrachteten Studienzeitpunkten (T12: $n = 11$) dar. Während bei Betrachtung der körperlichen Gesundheit vergleichbare mittlere Scores erzielt wurden (PedsQL über alle Beobachtungszeitpunkte gemittelt durchschnittlich 3,3 Punkte besser), unterschieden sich die mittleren Scores der psychischen Gesundheit stärker (PedsQL durchschnittlich 6,9 Punkte besser). Auffällig ist außerdem, dass sowohl bei KSK als auch in geringerem Maße bei PSK die Werte des PedsQL weiter streuten.

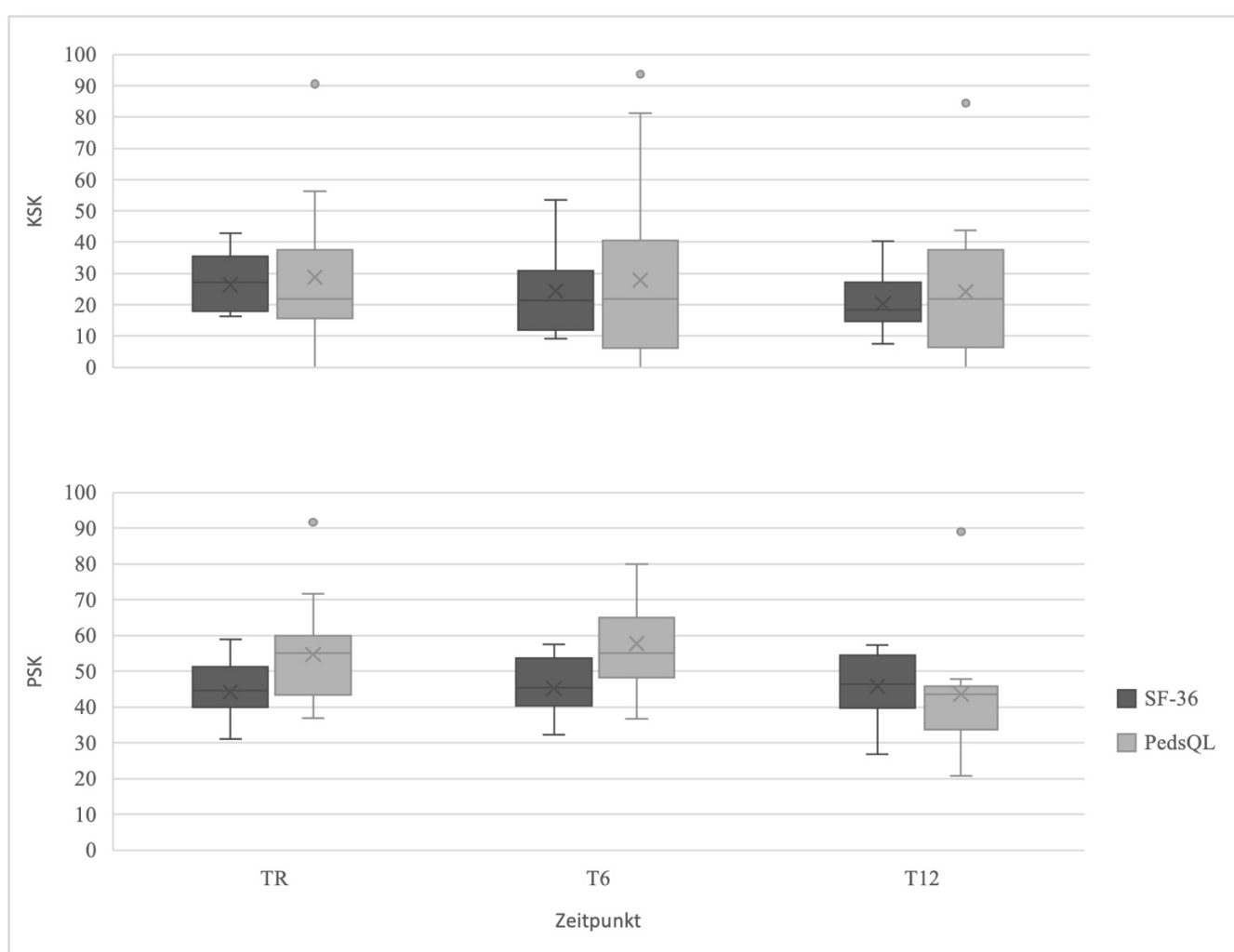


Abbildung 24. Vergleich der Lebensqualität im Krankheitsverlauf.

Evaluiert wurden bei Rekrutierung (TR) und 6 Monate später (T6) jeweils $n = 15$ Patienten sowie 12 Monate nach TR (T12) insgesamt $n = 11$ Patienten. Die Punkteskala reicht von 0–100, wobei höhere Werte mit einer besseren Lebensqualität gemäß der körperlichen (KSK) und psychischen/psychosozialen (PSK) Summenskala des *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) und des *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) einhergehen. X: Mittelwert. —: Median.

In einem weiteren Schritt wurde die Kohorte in zwei Altersgruppen (11–13 bzw. 14–17 Jahre an TR) unterteilt (dargestellt werden intraindividuelle Differenzen an TR, für die gesamte Altersspanne KSK: $M\ 2,5$, $SD\ 16,8$; PSK: $M\ 10,4$, $SD\ 11,1$). Für die unter 14-Jährigen lieferten SF-36 und PedsQL mit einer mittleren Differenz beider Scores von 0,8 ($SD\ 15,6$) sehr ähnliche Werte auf der KSK. Die Scores der PSK unterschieden sich im Durchschnitt um 5,1 Punkte ($SD\ 5,0$). Auch bei den 14–17-Jährigen unterschieden sich die Ergebnisse der PSK bei Anwendung der verschiedenen Scores deutlicher als die der KSK (KSK: $M\ 4,7$, $SD\ 18,1$ bzw. PSK: $M\ 14,0$, $SD\ 12,2$) (siehe **Abbildung 25**).

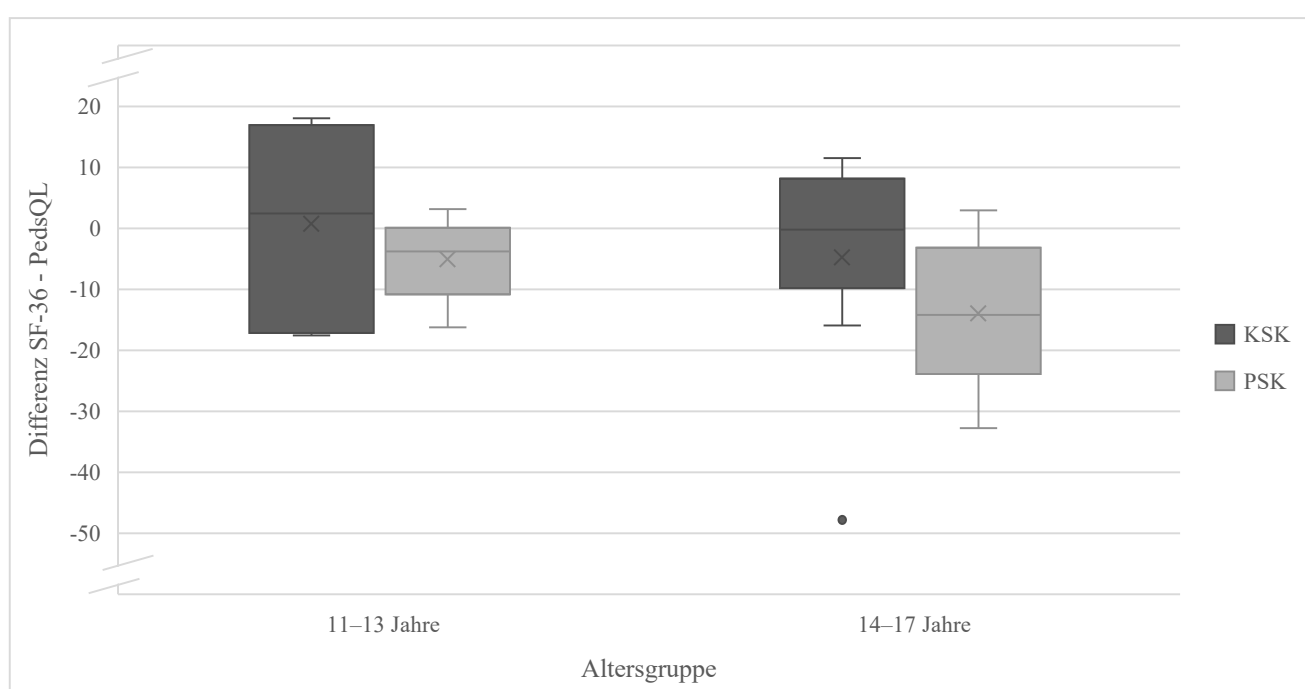


Abbildung 25. Vergleich der Lebensqualität nach Altersgruppen bei Rekrutierung.

Evaluiert wurden $n = 6$ Patienten in der Altersgruppe 11–13 Jahre und $n = 9$ Patienten in der Altersgruppe 14–17 Jahre. Dargestellt sind die intraindividuellen Punktdifferenzen der körperlichen (KSK) und psychischen/psychosozialen (PSK) Summenskala zwischen *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) und *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL). X: Mittelwert. —: Median.

3.5.6 Befunde der klinischen Untersuchung. Über alle Untersuchungszeitpunkte hinweg präsentierten 13/15 Patienten (87 %) in der klinischen Untersuchung geringe, mit ME/CFS vereinbare Auffälligkeiten, nicht aber solche, welche auf eine andere Ursache der Symptomatik deuteten (am häufigsten geschwollene Lymphknoten (8/15, 53 %) und geröteter Rachenring (4/15, 27 %)). Die an TR ($n = 14$) bzw. T12 ($n = 5$) vor Ort gemessene Körpertemperatur lag bei durchschnittlich $37,0\ ^\circ\text{C}$ ($SD\ 0,4$)

bzw. 37,1 °C (*SD* 0,6). Von TR bis T12 berichteten die Studienpatienten ($n = 11$) anamnestisch von je 0–3 Fieberepisoden (*Mdn* 1); einer gab an, seit Tonset dauerhaft subfebrile Temperaturen zu haben. Bei 3/15 Patienten (27 %) zeigte sich ein auffälliger Hautbefund mit Striae, darunter bei einem zusätzlich eine Hypermobilität insbesondere der Hüftgelenke. Ein hEDS konnte jedoch mittels der Diagnosekriterien gemäß der *The Ehlers Danlos Society* (Malfait et al., 2017) ausgeschlossen werden. Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag an TR mit 20,6 (*SD* 3,1) im Normbereich (6/15 Patienten (40 %) bzw. 1/15 (7 %) unter- bzw. übergewichtig) und hatte unter den an T12 erneut vermessenen Patienten ($n = 4$) um durchschnittlich 2,3 (*SD* 0,7) zugenommen (je ein Patient unter- bzw. übergewichtig).

3.5.7 Befunde der technischen Untersuchungen. Auch Bildgebung, Funktionstests und Konsile ergaben keinen Hinweis auf andere Ursachen der Symptomatik (Elektrokardiographie $n = 15$, Echokardiographie $n = 15$, Lungenfunktionsuntersuchung $n = 12$, Abdomen-Sonographie $n = 15$, EEG $n = 12$, cMRT $n = 15$, neurologisches Konsil $n = 13$, psychologisches Konsil $n = 12$, augenärztliches Konsil $n = 14$, Hals-Nasen-Ohren-ärztliches Konsil $n = 15$, Genetik $n = 6$, jeweils über alle Beobachtungspunkte hinweg sowie unter Berücksichtigung externer Befunde). Endokrinologisches und rheumatologisches Konsil erfolgten primär anhand der entsprechenden Laborwerte.

3.5.8 Befunde der Laboruntersuchungen. Die Anzahl untersuchter Patienten je Laboruntersuchung variierte, da die Basislabordiagnostik bereits im Zuge der Pilotierung adaptiert wurde. Dargestellt ist die Labordiagnostik an TR, wobei auch solche Werte berücksichtigt wurden, die in zeitlicher Nähe zum Studientermin extern bestimmt wurden (bis zu drei Monate vor bzw. nach TR, nachgewiesene EBV-, CMV-, HHV-6- und HSV-1/2-Durchseuchung auch länger zurückliegend). Nicht aufgeführt sind Laborwerte, welche sich mehr als drei Monate vor TR unauffällig präsentiert hatten und aus Kostengründen nicht wiederholt gemessen werden konnten. Zur Beurteilung der Laborwerte wurden im ersten Schritt solche markiert, welche außerhalb der jeweils Labor-eigenen Referenzbereiche lagen. Als pathologisch wurden dann jene klassifiziert, welche in einem zweiten Schritt von den alters- und geschlechtsspezifischen Normwerten aus dem Standardwerk „Labor und Diagnose“ (Thomas, 2020)

abwichen.⁷ Wurden einzelne Laborwerte im Zuge eines (teil)stationären Aufenthaltes mehrfach bestimmt, wurde der zuletzt gemessene Wert zur Beurteilung herangezogen.

Im Differenzialblutbild zeigte sich bei 0/15 Patienten eine Neutropenie oder eine Lymphopenie/-zytose.⁸ 2/15 Patienten (13 %) waren anämisch, 0/15 hatte eine Thrombozytopenie. Bei 9/15 Patienten (60 %) zeigten sich insgesamt unauffällige Leber- und Nierenwerte⁹ und unter den pathologischen fielen 2/15 (13 %) mit erhöhtem Bilirubin bei bekanntem bzw. Verdacht auf Morbus Meulengracht auf. 11/14 Patienten (79 %) hatten ein unauffälliges Gesamteiweiß. Die Entzündungsmarker (C-reaktives Protein $n = 15$, Blutsenkung $n = 14$) präsentierten sich, exklusive eines Falls mit akuter Influenza A-Infektion sowie eines mit erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, durchgehend unauffällig. Mit Ausnahme von 1/15 erhöhten Calcium- (7 %) bzw. 1/14 erniedrigten Phosphatwerts (7 %) waren die weiteren Elektrolyte bei allen Patienten ($n = 15$) normwertig. Die Nüchtern-Messungen von Cortisol ($n = 15$) und ACTH ($n = 10$) waren durchgehend unauffällig. 4/15 Patienten (27 %) hatten erhöhte Ferritin-Werte, 3/15 (20 %) erniedrigte Vitamin D-Spiegel. Pathologische ANA-Titer fanden sich im Bereich von 1:200–1:1.600 bei 9/13 Patienten (69 %). Eine positive Serologie (IgG) fand sich bei 4/11 Patienten (36 %) für EBV (alle mit *Epstein-Barr nuclear antigen-1*-(EBNA-1-)Konversion), 3/14 (21 %) für CMV, 11/11 (100 %) für HHV-6, 3/12 (25 %) für HSV-1/2, 1/13 (8 %) für Borrelien und 1/15 (7 %) für Toxoplasmen. Bei 0/14 Patienten war der HIV-1/2-Suchtest bzw. 0/7 der TB Elispot positiv. Die Ergebnisse der weiteren Laboruntersuchungen sind **Tabelle 7** zu entnehmen. Fehlende Laborwerte wurden im Verlauf ergänzt, auffällige wiederholt bestimmt.

⁷ Als Thrombozytopenie wurde eine absolute Thrombozytenzahl $< 150 \times 10^9/l$ gewertet. Die Bewertung von Cystatin C erfolgte bei Unkenntnis über die jeweilige Bestimmungsmethode anhand der Labor-eigenen Referenzwerte. Die Ergebnisse der Lymphozytendifferenzierung und des Komplementstatus beruhen auf der Auswertung der immundiagnostischen Labore. Für NSE wurde der strengere Grenzwert von $\leq 10 \mu\text{g/l}$ (Thomas, 2020) herangezogen.

⁸ Gemeint ist im Folgenden immer die Anzahl der Patienten mit verfügbarem Laborwert. Der Anteil derer mit pathologischem Laborwert bezieht sich auf eben diese Anzahl untersuchter Patienten.

⁹ Für Ammoniak gilt: $n = 7$, Gamma-Glutamyltransferase: $n = 14$ und Cystatin C: $n = 14$.

Tabelle 7. Basislabor Diagnostik bei Rekrutierung

Laborwert	Patienten mit verfügbarem Laborwert		Patienten mit pathologischem Laborwert	
	Anzahl	Anteil (%) ¹	Anzahl	Anteil (%) ²
Herz				
CK	9	60	1 ³	11 ↑
NT-proBNP	8	53	0	0
Troponin	7	47	0	0
Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels				
Nüchtern-Glukose	8	53	1	13 ↑
Laktat	8	53	0	0
HbA1c	12	80	0	0
Schilddrüsenparameter				
TSH	11	73	1	9 ↓
FT3	12	80	1	8 ↑
FT4	11	73	1 ⁴	9 ↑
TPO-AK	10	67	0	0
Vitamine/Spurenelemente				
Zink	14	93	5	36 ↓↑
Vitamin B12/Holo-TC	13	87	4	31 ↑
Folat	14	93	3	21 ↑
Selen	12	80	3	25 ↑
Kupfer	3	20	1 ⁵	33 ↓
Coeruloplasmin	3	20	0	0
Rheumatologie				
ACE	11	73	0	0
ANCA	13	87	0	0
RF	12	80	0	0
Anti-CCP	11	73	0	0
Anti-dsDNA	11	73	0	0
Immunologie				
Gesamt-IgA	11	73	0	0
Gesamt-IgM	11	73	0	0
Gesamt-IgG	12	80	1	8 ↑
IgG-Subklassen				
IgG1	12	80	0	0
IgG2	12	80	0	0

IgG3	12	80	0	0
IgG4	12	80	3 ⁶	25 ↑
C3	8	53	1	13 ↑
C4	8	53	0	0
CH50	5	33	0	0
AP50	4	27	0	0
Lektinweg	3	20	1 ⁷	33 ↓
tTG-IgA	12	80	0	0
tTG-IgG	12	80	0	0
Lymphozytendifferenzierung	11 ⁸	73	5 ⁹	45 ↓↑
Gesamt-IgE	11	73	4	36 ↑
Allergenspezifisches IgE (RAST)				
sx1	8	53	2	25 ↑
hx2	2	13	2	100 ↑
fx5	9	60	0	0
fx17	5	33	0	0
Trypsase	12	80	0	0
Tumormarker				
AFP	11	73	0	0
βHCG	12	80	0	0
NSE	11	73	7	64 ↑
Stuhl				
AAT	9	60	0	0
Calprotectin	10	67	4 ¹⁰	40 ↑

↓: unter bzw. ↑: über Referenzbereich. Bezogen auf ¹alle Patienten (n = 15) bzw. ²alle Patienten mit verfügbarem Laborwert. ³Bei weiteren zwei Patienten bei Zustand nach intramuskulärer Injektion erhöht. ⁴Der entsprechende Patient substituierte L-Thyroxin bei bekannter Autoimmunthyreoiditis. ⁵Kupfer/Urin normwertig. ⁶Bei keinem Patienten klinisches Bild einer IgG4-assoziierten Erkrankung. ⁷MBL nicht untersucht. ⁸Für HLA-DR+ gilt: n = 10. ⁹Bei je einem Patienten CD3 absolut erhöht bzw. erniedrigt, CD3 prozentual erhöht, CD19 absolut erniedrigt, CD16 CD56 prozentual erhöht bzw. erniedrigt, HLA-DR+ absolut erhöht sowie bei zwei Patienten HLA-DR+ prozentual erhöht. ¹⁰Bei einem weiteren Patienten erhöht, jedoch unter Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika nicht aussagekräftig.

3.5.9 Interpretation des 10 Minuten-Stehtests. Bei 7/9 Patienten (78 %) ergab sich an TR die Diagnose eines PoTS, ein weiterer erfüllte die Diagnose einer OI (siehe **Abbildung 26**). Von 3/9 (33 %) an TR hinsichtlich OI untersuchten Patienten liegen zusätzlich Follow-up-Daten vor (alle T6). Bei 1/3 (33 %) konnte weiterhin ein PoTS diagnostiziert werden, bei 1/3 (33 %) wurden die Kriterien für ein PoTS nicht mehr erfüllt. 1/3 Patient (33 %) hatte an TR während des 10 Minuten-Stehtests die für eine OI typischen Symptome gezeigt, erst an T6 konnten jedoch auch für PoTS typische Anstiege der HF festgestellt werden. Ein Patient konnte nur an T6 untersucht werden, erfüllte hier die Diagnosekriterien eines PoTS.

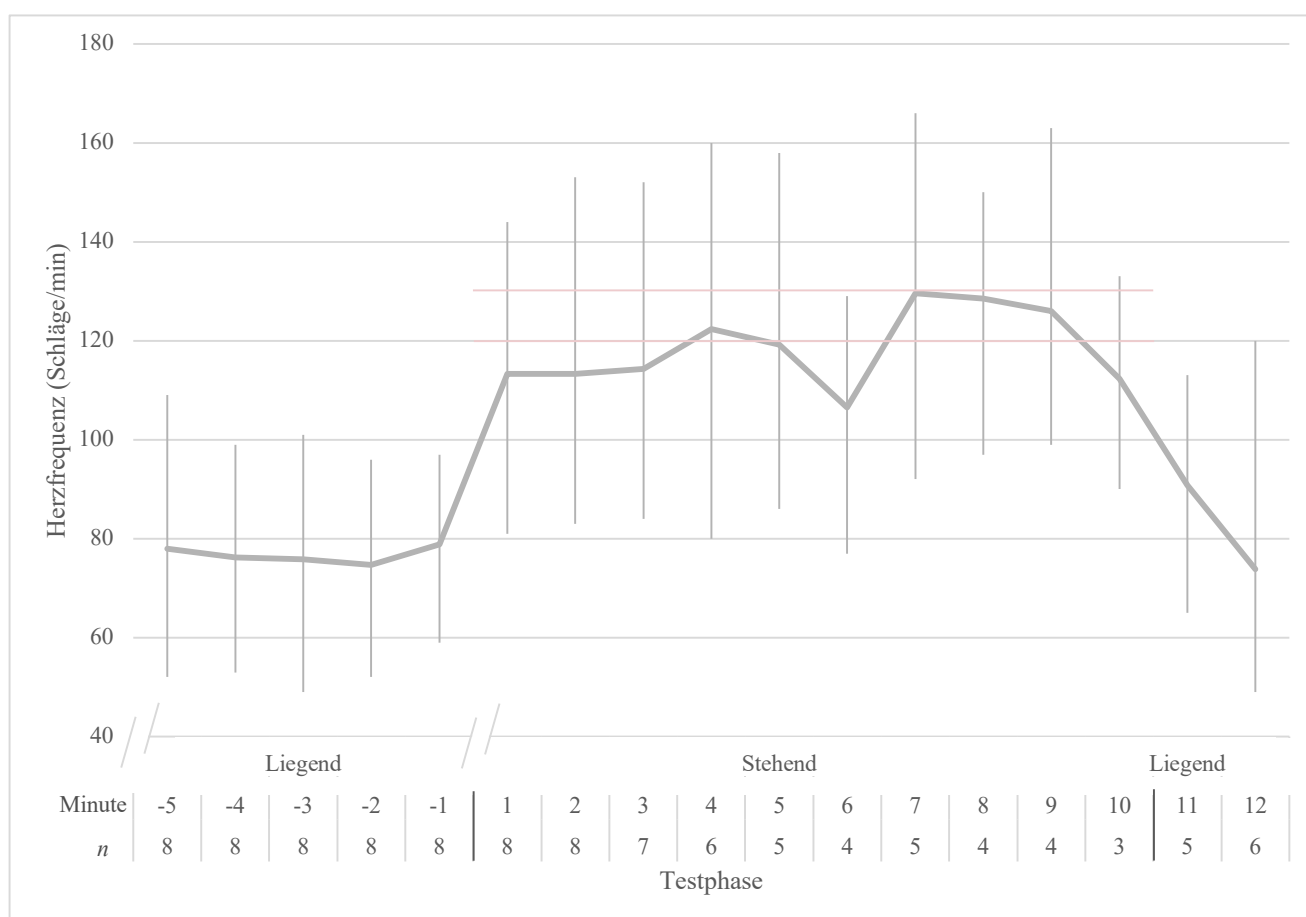


Abbildung 26. Verlauf der Herzfrequenz im 10 Minuten-Stehtest bei Rekrutierung.

Evaluieren wurden $n = 8$ Patienten. Nicht dargestellt sind die Werte eines Patienten, bei welchem die Messung der Herzfrequenz nur 2-minütlich erfolgte. Als pathologisch gewertet wurde ein Anstieg um $\geq 40/\text{min}$ oder auf $\geq 130/\text{min}$ bei Patienten unter 14 Jahren ($n = 4$), auf $\geq 120/\text{min}$ ab 14 Jahren ($n = 4$). *n*: Anzahl der Messwerte. Variierte jeweils aufgrund technischer Fehler (einzelne Messausfälle) sowie vorzeitigen Testabbruchs bei 5 Patienten.

3.6 Therapie

In Summe wurden durch die untersuchte Pilotkohorte 193 Präparate eingenommen, d. h. durchschnittlich 13 Präparate (*SD* 7) pro Patienten. Jeder der Patienten nahm mindestens ein Präparat ein. Die maximale Zahl an eingenommenen Präparaten pro Patienten lag bei 29. Über eine teilweise Selbstmedikation berichteten 4/7 Patienten (57 %). Die meistgenannte Präparateklasse war Vitamine/Mineralstoffe (insgesamt 81 individuelle Einnahmen), die häufigste Einzelsubstanz Vitamin D (18 individuelle Einnahmen) (siehe **Abbildung 27**). Die spezifischen Substanzen sind in **Tabelle 8** dargestellt. Erfragt wurden alle Einnahmen seit Tonset, d. h. inklusive derer zur Behandlung des initialen Infekts.

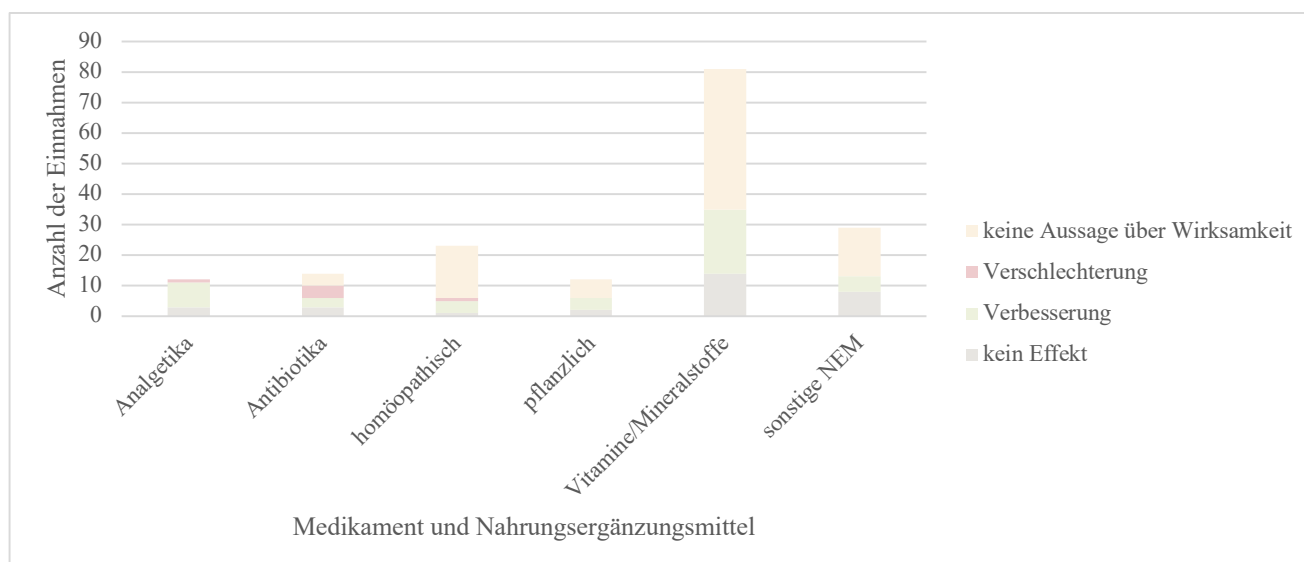


Abbildung 27. *Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel bei Rekrutierung.*

Dargestellt ist die Gesamtzahl aller einzelnen Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel (NEM), die von Krankheitsbeginn bis Rekrutierung zur Behandlung des Myalgische Enzephalomyelitis/Chronischen Fatigue-Syndroms eingesetzt wurden. Nahm ein Patient den gleichen Wirkstoff in verschiedenen Darreichungsformen oder zu unterschiedlichen Phasen der Erkrankung ein, ist dieser zwecks Aussage zur jeweiligen Wirksamkeit mehrfach aufgeführt.

In **Abbildung 28** sind selektiv die Einnahmen dargestellt, für welche Einschätzungen zur Wirksamkeit vorlagen. Bei Einnahme bestimmter Präparate (Analgetika, Antibiotika, homöopathische Mittel) war es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes gekommen. Außerdem war die Medikation in 17–62 % der Fälle wirkungslos geblieben.

Tabelle 8. Häufigste Medikamentenklassen und Substanzen bei Rekrutierung

Präparat	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)	
Analgetika			
Ibuprofen	5	33	
Metamizol	3	20	
Acetylsalicylsäure	1	7	
Gabapentin	1	7	
Naproxen	1	7	
Paracetamol	1	7	
Homöopathisch	6	40	
Pflanzlich	11	73	
Vitamine/Mineralstoffe			
Vitamin D	13	87	
Multivitamin-Mineralstoff-Kombipräparat	9	60	
Magnesium	7	47	
Selen	7	47	
Vitamin C	7	47	
Vitamin K	5	33	
Zink	5	33	
Iod	3	20	
Eisen	2	13	
Folsäure	2	13	
Nicotinsäureamid-Adenin-Dinucleotid	2	13	
			Vitamin B12
			Vitamin B6
			Vitamin B1
			Vitamin E
			Sonstige
			Nahrungsergänzungsmittel
			Coenzym Q10
			Omega-3
			Probiotikum
			L-Carnitin
			D-Ribose
			Diaminoxidase
			Trinknahrung
			α -Liponsäure
			Cholin
			Gluthation
			L-Lysin
			Taurin

Bezogen auf die Zeit zwischen Krankheitsbeginn und Rekrutierung. Zusätzlich wurden von je einem Patienten Coffein, Dimenhydrinat, Butylscopolaminbromid, Lorazepam und ein Bakterienlysat eingenommen.

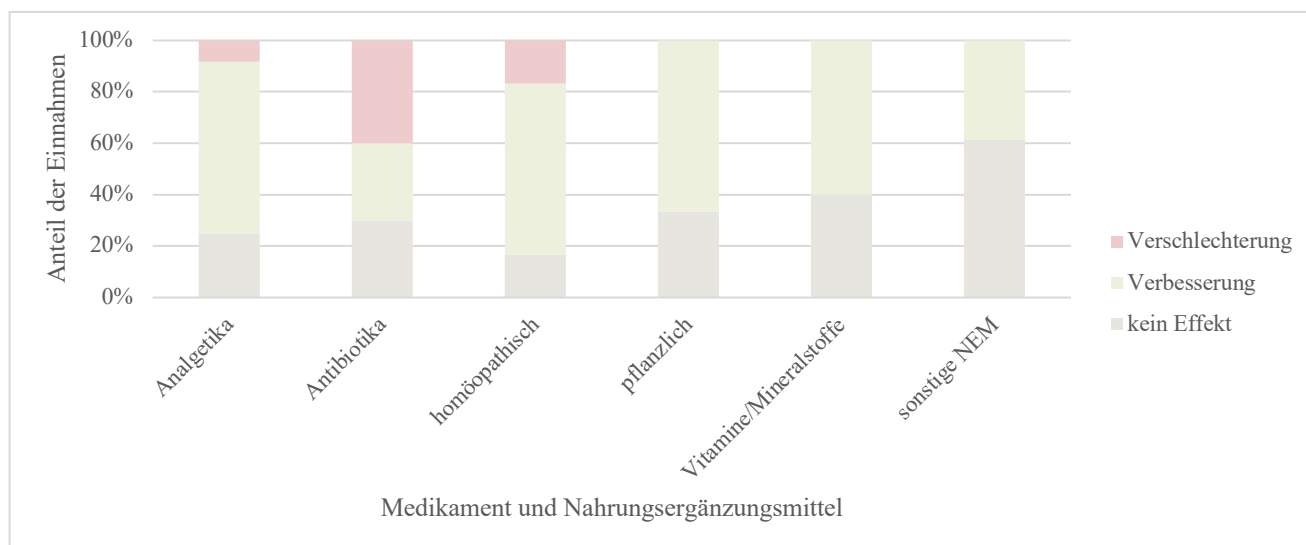


Abbildung 28. *Wirksamkeit der Medikamente und Nahrungsergänzungsmittel.*

Die Anteile beziehen sich auf diejenigen Patientenaussagen mit Einschätzung der Wirksamkeit. Zwei Patienten (13 %) gaben stattdessen an, der summativ Effekt der Medikation sei förderlich gewesen. Einer gab an, durch eine homöopathische Medikation zunächst eine Verbesserung, im Verlauf jedoch eine Verschlechterung erfahren zu haben (hier unter letzterem gewertet). NEM: Nahrungsergänzungsmittel.

Zu den zwischen Tonset und TR erprobten Therapieverfahren zählten Physiotherapie (5/15, 33 %), Psychotherapie (4/15, 27 %), Akupunktur (1/15, 7 %), transkutane elektrische Nervenstimulation (2/15, 13 %) und Hybridfeld (1/15, 7 %). Wie in **Abbildung 29** dargestellt, wurde die Mehrheit der Behandlungen als förderlich eingeschätzt. Die Ausnahme bildet ein Patient, welcher seinen Zustand durch den Besuch eines Psychotherapeuten verschlechtert sah (Kraftverlust).

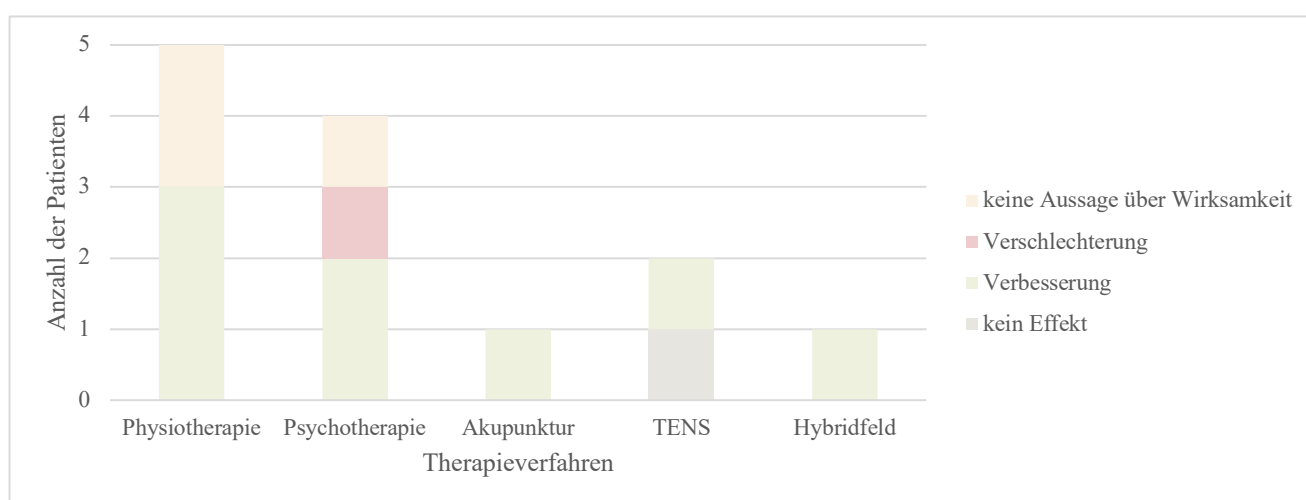


Abbildung 29. *Wirksamkeit der Therapieverfahren.*

TENS: transkutane elektrische Nervenstimulation. Einer der Patienten hatte die Empfehlung hierzu während des der Rekrutierung unmittelbar vorangehenden stationären Aufenthaltes im Hause erhalten.

3.7 Versorgungssituation

3.7.1 Gesundheitssystem. Alle Patienten waren an TR ledig und wohnten im elterlichen Haushalt.

Während vor Tonset alle Patienten mindestens zweimal wöchentlich Sport betrieben (8/15, 53 % sogar ≥ 3 -mal wöchentlich und 1/15, 7 % Leistungssport), konnte seit Tonset krankheitsbedingt keiner mehr einer sportlichen Betätigung nachgehen. Vielmehr waren 8/15 Patienten (53 %) bereits bei Aufgaben des alltäglichen Lebens (nicht standardisiert erfragt, Mehrfachnennungen) auf Unterstützung durch Eltern und Geschwister angewiesen (siehe **Tabelle 9**). Trotz beeinträchtigter Funktionsfähigkeit im Alltag hatten jedoch nur 2/15 Patienten (13 %) einen Pflegegrad bewilligt bekommen (je einer Grad 2 bzw. Grad 3), bei einem weiteren war der Antrag abgelehnt worden. Bei 3/15 Patienten (20 %), darunter einem mit Pflegegrad 2, wurde einem Antrag auf Nachweis eines Grades der Behinderung (GdB) stattgegeben (GdB 40, GdB 50 bzw. GdB 70).

Tabelle 9. *Alltagsverrichtungen mit Unterstützungsbedarf*

Tätigkeit	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Mobilität	5	33
Nahrungszubereitung und -aufnahme	4	27
Organisatorische Aufgaben ¹	3	20
Körperhygiene	2	13

Dargestellt sind Patienten, welche die Alltagsverrichtungen weiter spezifizierten ($n = 13$). ¹Z. B. Arztbesuche, Hauswirtschaft.

8/15 Patienten (53 %) waren gesetzlich versichert, 5/15 Patienten (33 %) privat, die übrigen 2/15 (13 %) waren Selbstzahler. Als regulären Arzt gaben 4/15 Patienten (27 %) einen Kinderarzt, 9/15 Patienten (60 %) einen Hausarzt an. Von den verbliebenen 2/15 Patienten (13 %) wurde einer von einem fachärztlichen Freund der Familie und einer gar nicht ärztlich betreut. Bei fast der Hälfte der Patienten (6/15, 40 %) erfolgte die Überweisung an die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der TUM und MüK nicht durch den genannten regulären Arzt. In der Mehrheit der Fälle (11/15, 73 %) war die Kontaktaufnahme mit dem Studienteam per E-Mail durch die Eltern erfolgt (teils nach Empfehlung

durch das Berliner CFC, das Helmholtz Zentrum München oder andere Universitätsklinika). 2/15 Patienten (13 %) wurden nach einem stationären Aufenthalt im Hause an das Studienteam angebunden und ein weiterer aus einer nahegelegenen Kinderklinik übernommen.

Nach durchschnittlich eineinhalb Wochen (*Mdn* 10 Tage, Spannweite ein Tag bis zwei Monate) hatten sich die Patienten aufgrund des ungenügenden Ausheilens des initialen Infekts bei einem Kinder- (5/15, 33 %) bzw. Hausarzt (9/15, 60 %) vorgestellt. Bis an TR waren durchschnittlich sieben (2–15) verschiedene Ärzte (*SD* 4) konsultiert worden, darunter im Mittel aus sechs (2–13) unterschiedlichen Fachdisziplinen (*SD* 3) ($n = 13$).¹⁰ **Tabelle 10** gibt einen Überblick, in welchem Maß einzelne Gesundheitsleistungen von Tonset bis TR bezogen wurden.

Tabelle 10. *Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen seit Krankheitsbeginn*

Gesundheitsleistung	Anzahl der Patienten	Anteil der Patienten (%)
Kinder- und Jugendmedizin (ambulant)	10	77
Krankenhaus (interdisziplinär)	9	69
Allgemeinmedizin	8	62
Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie, Psychologie	7	54
Alternativmedizin	5	38
Neurologie (ambulant)	3	23

Bezogen auf $n = 13$. Bei 12/15 Patienten (92 %) erfolgten weitere fachärztliche Vorstellungen. Nicht dargestellt sind zusätzliche, nicht weiter spezifizierte Arztbesuche eines Patienten. Alternativmedizin: Naturheilkunde, Homöopathie, Traditionelle Chinesische Medizin, Osteopathie.

¹⁰ Haus- und/oder Kinderärzte miteinbezogen, nicht aber Konsultationen durch Psychiatrie und Psychosomatik sowie im Rahmen eines Krankenhaus-Aufenthaltes gesehenes ärztliches Fachpersonal.

5/15 Patienten (33 %) waren an TR bereits in Privatpraxen mit ME/CFS diagnostiziert worden. Ein weiterer Patient wurde aus einer externen Klinik zunächst mit der Diagnose ME/CFS entlassen, in darauffolgenden Arztkontakten wurde die Diagnose jedoch als nicht gesichert betrachtet und alternative Verdachtsdiagnosen diskutiert (Hypersomnie, Narkolepsie, dissoziativer Störung). Bei 2/15 Patienten (13 %) war die Diagnose ME/CFS im Kontext eines vorangehenden stationären Aufenthaltes im Hause gestellt worden. Unter Berücksichtigung aller externer Diagnosen vergingen im Mittel 19 (Mdn, Spannweite 1–126) Monate bis zur Diagnosestellung der Studienpatienten. Betrachtet man nur die bereits extern mit ME/CFS diagnostizierten Patienten, lag der Median bei 23 (1–126) Monaten. Bei den in der Fatigue-Sprechstunde im Hause Diagnostizierten ergab sich ein Median von 17 (4–104) Monaten (tagesgenaue Darstellung siehe **Abbildung 30**).

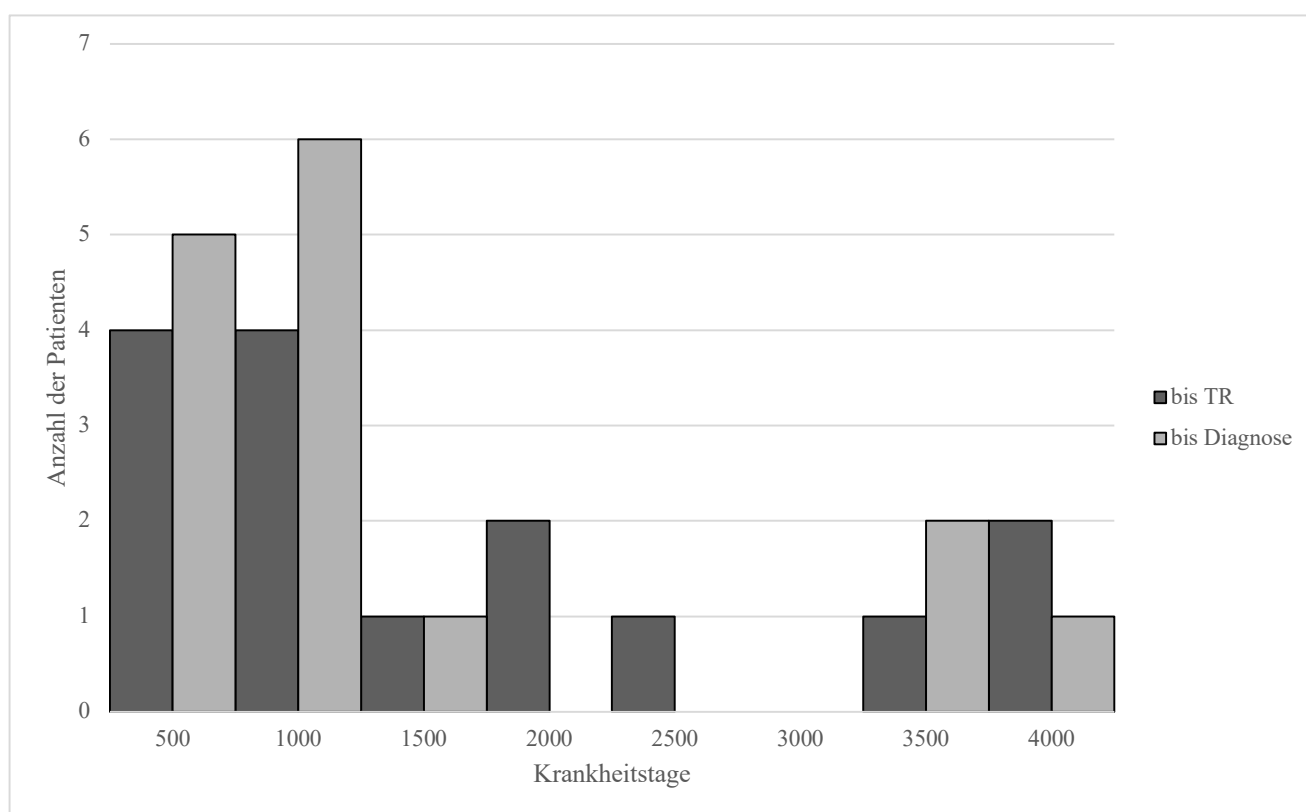


Abbildung 30. Krankheitstage bis Rekrutierung und Diagnosestellung.

Zum Rekrutierungszeitpunkt (TR) wurde die Diagnose anhand der Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) und/oder der Diagnosekriterien gemäß dem Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen (CDW-R) gestellt oder bestätigt. Ein Patient war vor TR anhand der Kriterien des *Institute of Medicine* (IOM) (Clayton, 2015) diagnostiziert worden. Bei den weiteren externen Diagnosestellungen wurden die Diagnosekriterien gemäß den verfügbaren Arztbriefen nicht weiter spezifiziert.

3.7.2 Schulsituation. Während vor Tonset alle Patienten regelrecht und mit gutem Erfolg eine weiterführende Schule besuchten (9/15, 60 % Gymnasium; 4/15, 27 % Realschule; 1/15, 7 % Mittelschule) (Notendurchschnitt M 2,1, SD 0,6), war an TR kein Patient mehr imstande, regulär am Schulunterricht teilzunehmen. Die Berechnung der Schulfehltage erfolgte bestmöglich tagesgenau anhand der Dokumentationen der Schulen und Patienten und ergab durchschnittlich 94 Fehltage pro Kalenderjahr (bei unter einem Jahr Erkrankten hochgerechnet). Der Anteil der Schulfehltage an den Gesamtschultagen bezog sich auf die deutschlandweit durchschnittlich 200 Schultage pro Kalenderjahr. 11/15 Patienten (73 %) gaben an, seit Tonset wiederholt im Schulunterricht gefehlt zu haben, 4/15 Patienten (27 %) sogar dauerhaft. Hierdurch ergaben sich von Tonset bis TR 20–1003 (Mdn 199) Schulfehltage bzw. ein Anteil von 6–100 % (Mdn 35 %) Schulfehltagen bezogen auf die Anzahl der regulären Schultage seit Tonset (siehe **Abbildung 31**). 12/15 Patienten (80 %) nahmen an TR kein Ersatzangebot wahr, 2/15 (13 %) erhielten Hausunterricht und 1/15 (7 %) Webunterricht.

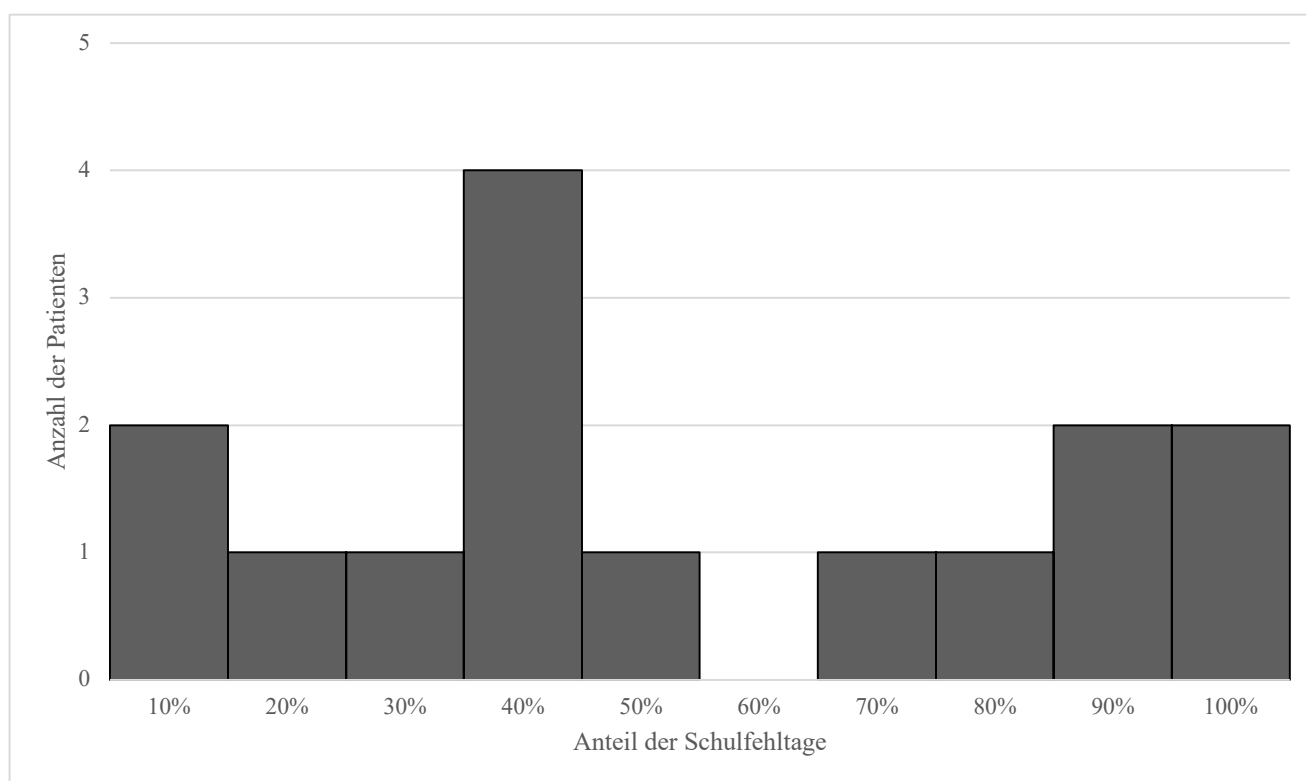


Abbildung 31. Schulfehltage bis Rekrutierung.

Dargestellt ist der Anteil der kompletten Schulfehltage an allen regulären Schultagen von Krankheitsbeginn bis Rekrutierung. Stundenweise Schulbesuche wurden nicht als Fehltage gewertet.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals in Deutschland eine Beobachtungsstudie mit Bioprobensammlung für Kinder und Jugendliche mit ME/CFS implementiert. Die Studie wurde monozentrisch konzipiert und ist zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der vorliegenden Arbeit noch nicht abgeschlossen. Hier wurden die medizinischen und sozialen Daten von 15 Pilotpatienten im Alter von 11–17 Jahren mit postinfektiösem, nicht eindeutig EBV-getriggertem ME/CFS ausgewertet.

Zusammengefasst war das ME/CFS bei 27 % der hier berichteten Patienten wahrscheinlich durch eine EBV-Primärinfektion ausgelöst, ohne dass dies zum damaligen Zeitpunkt serologisch gesichert worden war. 46 % der Fälle wurden einem infektiösen Ereignis zugeordnet, wobei nur in einem Fall die auslösende Infektionserkrankung eindeutig einem Erreger, hier Influenza A, zugeordnet werden konnte. Die Familienanamnese war in 27 % der Fälle positiv für ME/CFS. An TR erfüllten 67 % der Patienten die CCC und 80 % die Kriterien des CDW-R. Nur ein Patient erfüllte 6 bzw. 12 Monate später keine ME/CFS-Diagnosekriterien mehr, wobei bis T12 zwei Patienten aus der Studie ausgeschieden waren. Die Ergebnisse zu Funktionseinschränkung, Ausmaß der Fatigue, körperlicher und psychosozialer Lebensqualität, Symptomlast sowie OI zeigten bei Rekrutierung insgesamt deutlich beeinträchtigte Patienten. Schulfehlzeiten von durchschnittlich 35 % und die lange Latenzzeit von im Mittel 19 Monaten bis zur Diagnosestellung trotz durchschnittlich sieben behandelnder Ärzte und sechs konsultierter Fachrichtungen deuteten auf eine medizinische Unterversorgung hin.

4.1 Ätiologische und pathophysiologische Modelle

Ätiologie und Pathogenese des ME/CFS sind komplex und Gegenstand aktueller Forschung. Rowe et al. (2017) beschrieben in einer Übersichtsarbeit zum pädiatrischen ME/CFS einige gemeinsame Mechanismen, welche den häufigsten Symptomen zugrundeliegend scheinen. Diese sollen im Folgenden in Zusammenschau mit den eigenen Daten betrachtet werden.

4.1.1 Prädisponierende Faktoren. Das weibliche Geschlecht gilt als prädisponierender Faktor postpubertärer Jugendlicher. Frühere Studien in den Vereinigten Staaten und Australien zeigten rund 2- bis 4-mal so viele betroffene Mädchen wie Jungen (Bell et al., 2001; Reyes et al., 2003; Rowe, 2019). Das gegensinnige Geschlechterverhältnis in der eigenen Kohorte war somit am ehesten der kleinen Kohortengröße geschuldet.

Dass bei bis zu 20 % der ME/CFS-Erkrankten mehr als ein Familienmitglied betroffen ist (Chu et al., 2019; Clark et al., 2006; Njoku et al., 2008; Underhill & O’Gorman, 2006; Walsh et al., 2001) und das ME/CFS-Risiko bei Nachkommen erkrankter Mütter erhöht ist (Underhill & O’Gorman, 2006), könnte daraufhin deuten, dass auch genetische Faktoren eine erhöhte Suszeptibilität bedingen. Dazu passend fanden sich in der eigenen Kohorte zwei Geschwisterpaare mit jeweils anamnestisch ebenfalls betroffener Mutter.

Rowe et al. (2017) beschrieben als weiteren prädisponierenden Faktor eine Hypermobilität der Gelenke (Prävalenz von 60 % bei ME/CFS-Erkrankten verglichen mit 20 % bei gesunden Jugendlichen). Eine neuere Arbeit zu ME/CFS nach IM fand dahingegen keinen Zusammenhang (Poomkudy et al., 2024). Auch in der eigenen Kohorte wurde nur bei 1/15 Patienten (7 %) eine Gelenküberbeweglichkeit beobachtet. Da diese jedoch auch Leitsymptom der häufigen Komorbidität hEDS ist, wurde in der klinischen Routine ein zusätzliches Abfragen der Diagnosekriterien für hEDS gemäß der *The Ehlers Danlos Society* (Malfait et al., 2017) evaluiert, die jedoch keiner der befragten elf Patienten erfüllte. Diese Kriterien sollten in einem zukünftigen Studienprotokoll standardisiert abgefragt werden. Insgesamt betrachtet konnte zum aktuellen Stand in der eigenen Kohorte jedoch weder eine erhöhte Prävalenz von hEDS noch dem isolierten Symptom einer Gelenküberbeweglichkeit gezeigt werden.

4.1.2 Auslösende Faktoren. Lievesley et al. (2014) schlagen ein Vulnerabilitäts-Stress-Modell hinsichtlich der Ätiologie des ME/CFS vor, wobei sich die Form der Stressanfälligkeit unterschiedlich präsentieren kann.

4.1.2.1 Infektiöse Trigger. Clusterausbrüche von ME/CFS deuteten bereits vor Jahrzehnten auf eine wichtige ätiologische Rolle mikrobieller Erreger hin (Ahmed et al., 2020; Moldofsky & Patcai, 2011; Petracek et al., 2021; Renz-Polster & Scheibenbogen, 2022; Rowe et al., 2017), allerdings wurde für keinen Erreger ein herausragender ursächlicher Stellenwert festgestellt (O'Neal et al., 2022; Rasa et al., 2018).

Wie in vielen publizierten Kohorten konnte auch in der eigenen nur bei einem sehr geringen Anteil der Patienten ein auslösender Erreger nachträglich eindeutig belegt werden. In der eigenen Kohorte war es ein Patient mit ME/CFS in Folge einer Influenza, die als Auslöser von ME/CFS bzw. chronischer Fatigue in der Literatur gut dokumentiert ist (Abrahams et al., 1919; Magnus et al., 2015). Passend zu der relativ hohen Frequenz von pädiatrischen ME/CFS-Fällen nach EBV-IM (Rowe, 2019) fanden sich in der eigenen Kohorte etwa ein Drittel der Fälle wahrscheinlich durch eine EBV-Primärinfektion ausgelöst. Sie addieren sich zu den Patienten, die in der eigenen Arbeitsgruppe parallel mit ME/CFS nach gesicherter EBV-IM diagnostiziert wurden (Pricoco et al., 2024). Bei zwei Patienten folgte das ME/CFS auf klinisch diagnostizierte Ringelröteln, deren Erreger Parvovirus B19 in zahlreichen Arbeiten als möglicher Auslöser genannt wurde (Barah et al., 2014; Kerr & Tyrrell, 2003; Chapenko et al., 2012; Frémont et al., 2009; Hwang et al., 2023; Ilaria et al., 1995; Kato et al., 2009; Kerr et al., 2001; Zhang et al., 2010). Wie bei einem eigenen Patienten fanden sich auch in zwei großen australischen Studien pädiatrische ME/CFS-Fälle, bei welchen das ME/CFS mutmaßlich durch eine Toxoplasmose getriggert wurde (Rowe, 2019; Rowe & Rowe, 2002). Unter den HHV werden im Kontext ME/CFS neben EBV auch HSV (wie bei einem eigenen Patienten) (Blomberg et al., 2019; Koelle et al., 2002; Sepúlveda et al., 2019) sowie CMV, HHV-6 und HHV-7 als möglich Trigger genannt (Blomberg et al., 2019; Cox et al., 2022; Gravelina et al., 2022; Hwang et al., 2023; Lee et al., 2021; Rasa et al., 2018; Rasa-Dzelzkaleja et al., 2023; Shikova et al., 2020).

4.1.2.2 Nicht-infektiöse Trigger. Eine Vielzahl weiterer Auslöser wird diskutiert (Chu et al., 2019; Rowe & Rowe, 2002; Rowe et al., 2017). Die eigene Studie thematisiert zwar nur postinfektiöse Fälle, ergänzend wurden jedoch zusätzliche Stressoren als mögliche Kofaktoren untersucht. Eine Studie mit

erwachsenen ME/CFS-Patienten fand nicht-infektiöse Stressoren selten als einzigen Auslöser, sondern meist in Verbindung mit Infektionen (Chu et al., 2019). Am Beispiel von Parvovirus B19-getriggerte Fatigue sowie Arthritis konnte gezeigt werden, dass ein hoher Stressindex zum Zeitpunkt der Infektion wichtigster Prädiktor für die Entwicklung eines ME/CFS nach 1–3 Jahren war (Kerr & Matthey, 2008).

Zwei Drittel der Pilotpatienten (67 %) erinnerten Stressoren in der Zeit um Tonset, darunter in absteigender Häufigkeit sportliche Überlastung (40 %), familiärer (20 %) und schulischer Stress (7 %). Unter den systematisch erhobenen, sonstigen anamnestischen Faktoren ergaben sich keine Hinweise auf eine ätiologische Rolle (darunter Reiseanamnese, Hobbies, Medikamente und medizinische Eingriffe). Bei je 2/15 Patienten hatte sich eine initial infektgetriggerte Fatigue durch nachfolgende Infektionen bzw. nach Exposition gegenüber Umwelttoxinen zum ME/CFS weiterentwickelt.

Nicht-infektiöse Ursachen können als Auslöser oder Verstärker zu chronischer Fatigue bzw. ME/CFS beitragen (Lievesley et al., 2014; Balinas et al., 2021) und den Verlauf beeinflussen (Chu et al., 2019). Jason et al. (2014) kamen zu dem Schluss, dass weitere Stressoren bei postinfektiösem ME/CFS eine Rolle spielen können, jedoch nicht durchgängig beobachtet werden. Auch konnten sie selbst keinen Zusammenhang zwischen zusätzlichen Stressoren und der Entwicklung eines ME/CFS nach EBV-IM zeigen. Die Empfehlung der Autoren, mögliche zusätzliche Stressoren standardisiert und präzise zu erfassen (Jason et al., 2014), sollte in einem zukünftigen Studienprotokoll berücksichtigt werden.

4.1.3 Pathogenetische Faktoren. Es gibt Hinweise, dass sich die Pathomechanismen infektiös und nicht-infektiös getriggerte ME/CFS-Erkrankungen unterscheiden (Szkłarski et al., 2021).

4.1.3.1 Immundysregulation. Für 87 % der eigenen Patienten zeigte sich als mögliches Korrelat einer persistierenden Immunaktivierung nach Infektion mindestens ein pathologischer, immunologischer/rheumatologischer Laborwert, inklusive der Stuhluntersuchung. Bei 53 % fand sich mindestens ein auffälliger Parameter im Differenzialblutbild und/oder bei den Ig, welche beide im Rahmen der Basisdiagnostik primärer Immundefekte empfohlen werden (Farmand et al., 2017).

Immunologische Studien mit pädiatrischen ME/CFS-Patienten sind rar (Rowe et al., 2017) und Studien mit Erwachsenen zeigten inkonsistente Ergebnisse (Bansal et al., 2012; Lyall et al., 2003; Mensah et al., 2017; Natelson et al., 2002). Zu den mehrheitlich beobachteten Veränderungen zählen erhöhte ANA-Titer, abnorme NK-Zellfunktion und ein abnormer Anteil der CD4/CD45RA-positiven Zellen (Natelson et al., 2002). Das Vorliegen erhöhter ANA-Titer bei ME/CFS sowie ein Absinken der Titer bei Genesung wurde auch für Kinder und Jugendliche beschrieben (Rowe, 2019). An TR präsentierten 69 % der eigenen Patienten erhöhte ANA-Titer, eine Verlaufsbeobachtung ist geplant. Bei Kindern gibt es weniger eindeutige Anzeichen einer NK-Zelldysfunktion als bei Erwachsenen (Itoh et al., 2012). Die NK-Zellkonzentrationen war in der eigenen Kohorte, wie auch für Erwachsene beschrieben, heterogen, mit teils erhöhten, erniedrigten bzw. unauffälligen Werten (Caligiuri et al., 1987; Cliff et al., 2019; Fletcher et al., 2010 ; Hardcastle et al., 2015; Klimas et al., 1990; Racciatti et al., 2004; Rivas et al., 2018; Robertson et al., 2005; Theorell et al., 2017; Tirelli et al., 1994; Tirelli et al., 1993). In dem von der eigenen Kohorte asservierten Probenmaterial könnte die NK-Zellfunktion zukünftig untersucht werden. Zudem sollten in einem zukünftigen Studienprotokoll auch gezielt Warnzeichen für angeborene Immundefekte abgefragt werden.

Eine aktuelle Übersichtsarbeit zur Autoantikörper-vermittelten Dysregulation von Immun- und autonomen Nervensystem in der Pathophysiologie des ME/CFS diskutiert die Rolle erhöhter β 2-Adrenorezeptor- und M3-Acetylcholin-Rezeptor-AK als Auslöser vaskulärer Dysfunktionen. Die AK könnten eine Erklärung einer Vielzahl von ME/CFS-Symptomen liefern (Wirth & Scheibenbogen, 2020). In der eigenen Kohorte wurde nur bei einem schwer betroffenen Patienten eine spezifische Autoimmunerologie bestimmt. Bei 20 % bzw. 80 % der Patienten lag eine positive Eigen- bzw. Familienanamnese für Autoimmunerkrankungen vor.

Welche Rolle Allergien, Nahrungsmittelunverträglichkeiten oder die Aktivierung von Mastzellen in der Pathophysiologie des ME/CFS spielen, ist bisher unklar (Rowe et al., 2017). In der eigenen Kohorte fanden sich anamnestisch bei keinem Patienten an TR und T12 sowie bei einem Patienten an T6 neue bzw.

veränderte Allergien sowie an TR bei zwei Patienten pathologische Werte für mindestens eines der untersuchten allergenspezifischen IgE. An TR berichteten 27 % von Nahrungsmittelunverträglichkeiten. Die Tryptase-Spiegel waren zu keinem Zeitpunkt pathologisch.

Es gab bis zur COVID-19-Pandemie keine eindeutigen Hinweise darauf, dass Impfungen zu ME/CFS führen können (Appel et al., 2007; Feiring et al., 2017; Magnus et al., 2015). Entsprechend hatte keiner der Pilotpatienten eine Impfung in zeitlichen Zusammenhang mit Tonset erhalten. Inzwischen wurden über einzelne Fälle von ME/CFS nach COVID-19-Impfung (Post-VAC-Syndrom) berichtet (Manysheva et al., 2022; Scheibenbogen et al., 2023).

4.1.3.2 Kreislaufstörungen. Mehrere kontrollierte Studien konnten eine erhöhte Prävalenz von PoTS bei pädiatrischen ME/CFS-Patienten verglichen mit gesunden Patienten und solchen mit Synkopen in der Vorgeschichte zeigen (Galland et al., 2008; Katz et al., 2012; Stewart et al., 1999; Tanaka et al., 2002; Wyller et al., 2007). Ein kürzlich publizierter Fallbericht dokumentierte einen pädiatrischen Patienten mit PoTS in Zusammenhang mit COVID-19 (Kokorelis et al., 2023). Untersuchungen an erwachsenen ME/CFS- wie auch Long-COVID-Patienten zeigten einen reduzierten zerebralen Blutfluss (van Campen, Rowe & Visser, 2020a; van Campen et al., 2021b, 2021c; van Campen, Verheugt, et al., 2020; van Campen & Visser, 2022a, 2022b), welcher PoTS-Symptome wie Benommenheit, Synkopen oder Kopfschmerzen erklären könnte (Low et al., 2009).

Mit Frau Dr. Maier (ANS-Ambulanz, Aachen) besteht ein Austausch der Arbeitsgruppe zu Diagnostik, Trainingsoptionen sowie medikamentösen Strategien bei PoTS. So wurde bei einem schwer betroffenen Pilotpatienten eine ausführliche Autoimmunerologie durchgeführt (AMPA-Rezeptor-IgG, GABA-b-Rezeptor-AK, Anti-NMDA-IgG, Acetylcholin-Rezeptor-AK, GAD65-AK, CASPR 2-AK, LGI

1-AK, DPPX-AK, Calcium-Kanal-Protein-AK, Amphiphysin-AK, CV2/CRMP5-AK, ANNA-3-AK).¹¹ Diese zeigte jedoch keinen Hinweis auf eine immunvermittelte neuronale oder neuromuskuläre Erkrankung. Eine kurzfristige, extern indizierte, probatorische Prednison-Pulstherapie besserte die ausgeprägte Beeinträchtigung mit Bettlägerigkeit nur unwesentlich. Die Erfahrung in der Therapie desselben Patienten bestätigte jedoch eine Linderung der Symptomatik durch erhöhte Flüssigkeits- und Salzzufuhr (Kizilbash et al., 2014; Rowe et al., 2017), Anpassung von Stützstrümpfen (van Campen et al., 2021) und Anleitung zu einem vorsichtigen Muskelübungsprogramm (Fu & Levine, 2018).

PoTS kann Ausdruck einer generellen autonomen Dysfunktion sein, welche in einem zukünftigen Studienprotokoll noch breiter abgefragt werden sollte.

4.1.3.3 Neuroendokrine Störungen. Frühere Arbeiten fanden bei jugendlichen ME/CFS-Patienten teils signifikant niedrigere, aber noch normale Cortisolspiegel (Nijhof et al., 2014; Segal et al., 2005) sowie niedrigere Cortisol/Creatinin-Werte (Sulheim et al., 2014). Auch Arbeiten, die keine signifikanten Unterschiede gegenüber gesunden Kontrollen fanden, postulierten ein pathologisches Zusammenspiel von neuroendokrinen und immunologischen Faktoren (Kavelaars et al., 2000). Die klinische Relevanz ist zum aktuellen Stand unklar (Rowe et al., 2017). In der eigenen Kohorte präsentierten sich Cortisol- und ACTH-Spiegel bei allen untersuchten Patienten normwertig. Möglicherweise könnte eine systematische Analyse des zirkadianen Rhythmus der Steroidachse zukünftig zusätzliche Erkenntnisse bringen (Tomic et al., 2017; Tomoda et al., 2000).

4.1.3.4 Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung. Bildgebende Verfahren (vor allem außerhalb der klinischen Routine eingesetzte) konnte strukturelle und funktionale zentralnervöse Unterschiede zwischen ME/CFS-Patienten und gesunden Kontrollen gezeigt werden, wie z. B. Veränderungen der

¹¹ Die Laboruntersuchungen erfolgten im SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Labor München Zentrum Gesellschaft bürgerlichen Rechts, Bayerstraße 53, 80335 München und Prof. Dr. Stöcker, Klinisch-immunologisches Labor, Seekamp 31, 23560 Lübeck sowie Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik Gesellschaft mit beschränkter Haftung, MVZ Ingelheim, Konrad-Adenauer-Straße 17, 55218 Ingelheim.

Gehirnstruktur, des Schlafs und der funktionellen Konnektivität (Maksoud et al., 2020; Shan et al., 2020). Die Frage nach entzündlichen Prozessen des zentralen Nervensystems ist auch im Kontext der Bezeichnung des Krankheitsbildes als „ME“ relevant (Jason & Johnson, 2020). Bei den Standarduntersuchungen der Studienpatienten (EEG und cMRT) hatten sich keine Anomalien gezeigt, welche die jeweilige Symptomatik erklärt hätten. Beide Untersuchungen sind dennoch bei der differenzialdiagnostischen Abklärung in der Regel unerlässlich. Speziellere Verfahren wie die funktionelle Magnetresonanztomographie (MRT) sind in der Routine schwer umsetzbar, aber Thema in laufenden Forschungsprojekten (https://cfc.charite.de/klinische_studien/nksg/diagnostik_plattform/). Die MRT sollte je nach Beschwerdebild auch den Hals darstellen, um eine mögliche zervikale Spinalstenose als Auslöser oder Verstärker der ME/CFS-Symptomatik zu identifizieren (Rowe, Marden, Heinlein, et al., 2018).

4.1.3.5 Metabolische Störungen. Als mögliches pathophysiologisches Korrelat von ME/CFS-Symptomen werden außerdem eine dysregulierte mitochondriale Bioenergetik und Adenosintriphosphat-Produktion diskutiert (Holden et al., 2020). Shungu et al. (2012) zeigten ein erhöhtes ventrikuläres Laktat bei ME/CFS-Patienten. Ghali et al. (2019) formulierten die These, dass ein höheres Laktat in Ruhe mit einem höheren Risiko für eine schwere PEM einhergeht. In der eigenen Kohorte ergaben sich unter Ruhebedingungen keine Hinweise auf Pathologien im metabolischen Profil. Lien et al. (2019) konnten bereits zeigen, dass eine Vorbelastung die körperliche Leistungsfähigkeit von ME/CFS-Patienten verschlechtert (PEM) und sich arterielle Laktatwerte während körperlicher Belastung bei Vorbelastung erhöhten, wohingegen sie bei gesunden Kontrollen abnahmen. Die Abnahme der Leistungsfähigkeit wurde durch wiederholte Handkraftmessung bei Erwachsenen mit ME/CFS erfasst (Jäkel et al., 2021). Analoge Analysen sind für Kinder und Jugendliche in der eigenen Arbeitsgruppe angelaufen und werden aktuell noch ausgewertet.

Als weitere metabolische Störungen wurden beim erwachsenen ME/CFS Alterationen im Fettsäure- und Lipidstoffwechsel (Castro-Marrero et al., 2018; Germain et al., 2020; Germain et al., 2017) sowie

veränderte Aminosäuremuster beschrieben (Fluge et al., 2016). Bei einem Pilotpatienten wurden aufgrund des fulminanten Krankheitsverlaufs zusätzlich zur Basislabordiagnostik das Acylcarnitinprofil im Trockenblut, außerdem freie Fettsäuren, Ketonkörper und Aminosäuren im Plasma bestimmt.¹² Diese zeigten sich aber wie in ausgeglichener Stoffwechsellage physiologisch. Ergänzende Untersuchungen an Fibroblastenkulturen und/oder Muskel von ME/CFS-Patienten werden in der Literatur diskutiert (Klaver-Krol et al., 2021; Tomas et al., 2020; Wirth & Scheibenbogen, 2021).

4.1.3.6 Genetik. Studien an erwachsenen ME/CFS-Patienten zeigten Veränderungen in der Expression von Genen, die Immunmodulation, oxidativen Stress und Apoptose kontrollieren (Carlo-Stella et al., 2006; Das et al., 2022; Fang et al., 2006; Helliwell et al., 2020; Kerr et al., 2008; Light et al., 2009; Perez et al., 2019; Steiner et al., 2020; Trivedi et al., 2018; Wang et al., 2022; Yang et al., 2018), die Daten müssen aber noch in größeren Kohorten und gegebenenfalls Subkohorten repliziert werden (Dibble et al., 2020). Arbeiten zu einer möglichen gemeinsamen genetischen Komponente von ME/CFS und COVID-19 deuten auf eine Dysregulation des Immunsystems bei beiden Krankheitsbildern hin (Tziastoudi et al., 2022).

In der Pathogenese des ME/CFS wird zudem eine möglicherweise genetisch bedingte Überempfindlichkeit gegenüber chemischen und Umwelttoxinen diskutiert (16–44 % der Fälle) (Chu et al., 2019; Clark et al., 2006; Friedberg et al., 2000; Johnston et al., 2016), inklusive einer Überempfindlichkeit gegenüber Mykotoxinen der *Aspergillus*-Spezies (Wu et al. (2022)). Bei wenigen Patienten der eigenen Kohorte waren im Vorfeld der Studie genetische Analysen durchgeführt worden, die Variationen in MBL-2-Gen (Akute-Phase-Protein) bzw. in den Glutathion S-Transferase T1- und N-Acetyltransferase 2- (beides Enzyme der Biotransformation) Genen ergeben hatten. MBL2-Varianten

¹² Die Laboruntersuchung erfolgte im Stoffwechsellabor, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 669, 69120 Heidelberg.

können mit einer erhöhten Infektionsanfälligkeit einhergehen (Eisen & Minchinton, 2003). Varianten der genannten Enzyme der Biotransformation werden im Kontext einer MCS diskutiert (McKeown-Eyssen et al., 2004; Schnakenberg et al., 2007). Eine generelle Überempfindlichkeit gegenüber Chemikalien ist ein typischer Befund bei ME/CFS und wird deshalb in den CCC abgefragt. Allerdings existieren aktuell weder eine allgemein anerkannte Definition noch ein eindeutiges Pathogenese-Modell der MCS (Zucco & Doty, 2021).

4.1.4 Aufrechterhaltende Faktoren. Es gibt Hinweise darauf, dass Faktoren, die die Krankheitslast verschlimmern auch zu deren Persistenz beitragen. Hierzu zählen ein schlechtes Krankheitsmanagement durch späte Diagnosestellung, wiederholte Überlastung mit PEM, Stress, unzureichender Schlaf und Komorbiditäten wie die OI (Rowe et al., 2017). Betrachtet man jenen Pilotpatienten, welcher ab T6 keines der Diagnosekriterien mehr erfüllte, lag die Zeit bis zur Diagnosestellung mit 26 Monaten über dem Durchschnitt (M 19 Monate), der Belastungsgrad (Multiplikation aus transformiertem Schweregrad und Häufigkeit im SI) von PEM, Schlafstörungen und Stressintoleranz an TR jedoch jeweils darunter. Möglicherweise waren dies gute Ausgangsbedingungen für eine Teilremission der Erkrankung.

4.2 Diagnosestellung in der Pädiatrie

Auch wenn zum aktuellen Stand keine etablierte Therapie existiert, ist die Bedeutung einer frühen Diagnosestellung unter Fachleuten unstrittig: (1) Die offizielle Anerkennung einer Diagnose bedeutet für die Patienten zumeist eine enorme Erleichterung (Carter & Marshall, 1995), verschafft Klarheit im privaten und schulischen Umfeld und wappnet gegen Vorwürfe der Aggravation sowie Annahme einer psychiatrischen Erkrankung (Jason et al., 2006). (2) Durch frühzeitiges Erlernen von *pacing* kann sowohl einer kurzfristigen als auch langfristigen Verschlechterung der Symptomatik entgegengewirkt werden (Casson et al., 2022; Goudsmit et al., 2012; Nacul et al., 2021). (3) Komorbiditäten zählen zu aufrechterhaltenden Faktoren, sind häufig und bedürfen einer frühzeitigen, angemessenen Therapie (Rowe et al., 2017).

4.2.1 Rationale der eingesetzten Diagnosekriterien. International werden in der Pädiatrie verschiedene Diagnoseinstrumente angewandt. Grundlegende Unterschiede der Diagnoseinstrumente liegen einerseits in der vorausgesetzten Krankheitsdauer (drei *versus* sechs Monate) sowie andererseits in der Gewichtung einzelner Symptome bzw. Symptomkomplexe. Für die Diagnose des ME/CFS bei Erwachsenen anhand der CCC waren bislang sechs Monate Krankheitsdauer gefordert worden; inzwischen schlägt die *The National Institute for Health and Care Excellence*-(NICE-)Leitliniengruppe drei Monate vor, was eine raschere diagnosespezifische Versorgung ermöglicht (NICE, 2021). Das hat sich jedoch nicht durchgesetzt. Für Kinder und Jugendliche war bei Anwendung der CCC bereits früher eine Verkürzung auf drei Monate vorgeschlagen worden (Bested & Marshall, 2015). Die weniger strikten Kriterien des CDW-R wurden speziell für das pädiatrische ME/CFS entwickelt, um atypischen Verläufen gerechter zu werden. Hier wird empfohlen, ab drei Monaten den dringenden Verdacht auf ME/CFS zu stellen und die Erkrankung ab sechs Monaten zu diagnostizieren (Rowe et al., 2017). Wegen Fehlen eines verlässlichen Biomarkers sind zum aktuellen Zeitpunkt keine dieser Kriterien für Versorgung oder Forschung eindeutig validiert.

Die polytethischen Fukuda-Kriterien werden nicht mehr zur Diagnose von ME/CFS empfohlen. Sie wurden in der eigenen Studie miterhoben, um Vergleiche mit publizierten pädiatrischen Kohorten zu ermöglichen, die anhand der Fukuda-Kriterien diagnostiziert worden waren (Barron et al., 2002; Rowe, 1997; Rowe et al., 1999; Rowe, Fontaine, et al., 2016; Rowe, Marden, Flaherty, et al., 2018; Rowe et al., 2014; Rowe, Marden, Heinlein, et al., 2018; Rowe, Marden, et al., 2016; Tanaka et al., 2008).

4.2.2 Mangelnde Spezifität und Sensitivität der Fukuda-Kriterien. Einziges Haupt- und damit zwingendes Kriterium der Fukuda-Kriterien ist Fatigue ≥ 6 Monate, während das Kardinalsymptom der PEM nur ein Nebenkriterium repräsentiert. Eben jenes unterscheidet jedoch Fatigue bei ME/CFS von Fatigue bei anderen chronischen Erkrankungen. So konnten Jason et al. (2004) zeigen, dass die Fukuda-Kriterien den CCC z. B. bei der Abgrenzung einer Depression unterliegen und durch Experten gestellte ME/CFS-Diagnosen nicht zuverlässig erfassen (Jason et al., 2010). Die Erfassung einer PEM kann bei

Kindern und Jugendlichen erschwert sein, weil diese oftmals automatisch ihr Aktivitätsniveau im Sinne von *pacing* anpassen (Rowe et al., 2017). In der Arbeitsgruppe wird daher aktuell der ins Deutsche übersetzte Fragebogen *DePaul Symptom Questionnaire-(DSQ-)PEM* (Cotler et al., 2018) eingesetzt, der eine quantitative Bewertung von Häufigkeit und Schweregrad sowie von Auslösern der PEM erlaubt.

Weitere Nebenkriterien der Fukuda-Kriterien (Gelenkschmerzen, Halsschmerzen und geschwollenen Lymphknoten) lagen an TR nur bei 33 %, 40 % bzw. 47 % Pilotpatienten vor. Sie erscheinen somit einerseits als wenig sensitiv, zumal vier der acht Nebenkriterien Schmerzen adressieren, welche bei ME/CFS im Kindes- und Jugendlichen- *versus* Erwachsenenalter eine geringere Prävalenz aufweisen (Collin et al., 2015) und in der eigenen Kohorte an TR nur bei 20 % der Patienten vorlagen. Auf der anderen Seite birgt die hohe Gewichtung von Halsschmerzen und geschwollenen Lymphknoten auch das Risiko falsch-positiver Diagnosen, da diese Hauptmerkmale typischer Kinderkrankheiten sind (Jason et al., 2006). Zusammenfassend entsprechen die eigenen Ergebnisse der Einschätzung des US-amerikanischen *Institute of Medicine* (IOM), welches die Unschärfe der Fukuda-Kriterien kritisiert (IOM, 2015).

4.2.3 Vergleich der eingesetzten Diagnosekriterien. Beim Vergleich der Diagnosestellung anhand der CCC bzw. des CDW-R fiel auf, dass an TR 20 % der Pilotpatienten nur von den CCC, an TR, T6 bzw. T12 jeweils 33 %, 20 % bzw. 36 % der Patienten nur vom CDW-R erfasst wurden.¹³ Erstere erfüllten die vom CDW-R geforderten Symptomvorgaben, waren allerdings kürzer als sechs Monate erkrankt. Wenn das Zeitkriterium nicht limitierend gewesen wäre, wären somit alle Patienten der eigenen Kohorte durch das CDW-R erfasst worden und die Erhebung der CCC hätte für die Diagnosestellung keinen Mehrwert. Umgekehrt wären bei alleiniger Anwendung der CCC insbesondere leichte bis mittelschwere ME/CFS-

¹³ An T12 nur noch die CCC erhoben, da ≥ 18 Jahren. Zukünftig sollten bei Erreichen der Volljährigkeit weiter alle drei Diagnosekriterien erhoben werden.

Fälle übersehen worden. Die Besserung im Verlauf wurde dagegen sensitiver durch die strengen CCC erfasst. Es bedarf weiterer Forschung, um eine pathologische Fatigue von einem protrahierten, noch physiologischen Adaptionsprozess abzugrenzen (Rea et al., 2001). Im Hinblick auf eine internationale Standardisierung und eine ausreichend sensitive Diagnosestellung im pädiatrischen Bereich erscheinen auf Basis der eigenen Arbeit (1) eine auf 3 Monate verkürzte Krankheitsdauer sowie (2) weniger strikte Symptomvorgabe sinnvoll. Rowe et al. (2017) schlugen vor bei kürzerer Krankheitsdauer und Erfüllen aller symptomorientierter Kriterien nur die vorläufige Diagnose einer postinfektiösen Fatigue zu stellen. Für die Versorgung könnte es jedoch hilfreicher sein, früh eine klare Diagnose zu stellen und diese gegebenenfalls bei Besserung im Verlauf wieder zurückzunehmen. Bereits früher wurde die Vergabe einer zunächst vorläufigen Arbeitsdiagnose im Bereich des pädiatrischen ME/CFS vorgeschlagen (Jones, 1997). In dem neuen, von der Arbeitsgruppe entwickelten *Munich Berlin Symptom Questionnaire* (MBSQ) werden daher für den Einsatz von CCC und CDW-R im pädiatrischen Bereich jeweils nur 3 Monate Krankheitsdauer gefordert (Peo et al., 2023).

Der ältere Vorschlag für pädiatrische, an die CCC angelehnte Diagnosekriterien von Jason et al. (2006) wurde in der eigenen Studie nicht berücksichtigt, soll aber in zukünftigen Studien der Arbeitsgruppe miteinfließen (siehe MBSQ). Jason und Kollegen hatten den DSQ-Ped (Krankheitsdauer ≥ 3 Monate) für Kinder und Jugendliche bzw. den DSQ-2 (≥ 6 Monate) für junge Erwachsene entwickelt (Jason et al., 2006; Jason & Sunnquist, 2018) und dabei einzelne Items überarbeitet bzw. hinzugefügt, um die Falldefinitionen der *ME-International Case Criteria* (Carruthers et al., 2011) und der Kriterien des IOM (Clayton, 2015) besser abzubilden (Bedree et al., 2019). Die IOM-Kriterien werden ebenfalls von dem neuen MBSQ erfasst.

Zusammengefasst bedarf es weiterer Forschung, um einen Konsens zu den Diagnosekriterien zu finden. Das NIH und die *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in den Vereinigten Staaten kommen zu dem Schluss, dass als erster Schritt *common data elements*, d. h. standardisierte Evaluationswerkzeuge spezifiziert und eingeführt werden sollten (Grinnon et al., 2012), um das

heterogene Krankheitsbild ME/CFS besser zu verstehen (NIH, 2020). Auch im Erwachsenenalter wird eine empirisch fundierte Falldefinition gefordert (Conroy et al., 2022). Jason and Johnson (2020) betonen, dass Forschungs- und klinische Kriterien nicht zwingend identisch sein müssen.

4.3 Herausforderungen bei der Erfassung von Fatigue

Fatigue wurde als das die Funktionsfähigkeit am meisten einschränkende Symptom bei ME/CFS beschrieben (Rowe, 2019) und wird durch alle Diagnoseinstrumente der eigenen Studie abgebildet. Die Erfassung von Fatigue-bedingten Funktionseinbußen bereitet im Kindes- und Jugendalter jedoch oftmals Schwierigkeiten und ist für den jeweiligen Entwicklungszustand wenig standardisiert (Bell, 1995b; Jason et al., 2006). Manche chronisch kranke Kinder können sich gar nicht mehr an einem normalen Zustand vor Krankheitsbeginn erinnern (Jordan et al., 1997). Gemäß Jason et al. (2006) können auch die krankheitsbedingten kognitiven Defizite die Erinnerung an Zeitpunkte vor Krankheitsbeginn erschweren.

4.3.1 Funktionseinschränkungen als Maß für die Fatigue-bedingte Krankheitslast. Prinzipiell konnte mit dem Bell-Score die große interindividuelle Varianz der Krankheitslast recht gut abgebildet werden (TR: Spannweite 20–80, T6: Spannweite 10–90, T12: Spannweite 10–90). Allerdings fiel es den jungen Betroffenen in der Regel schwer, sich auf genau einen Punktwert festzulegen. Auch in Australien berichteten Jugendliche, dass der Bell-Score schwer zu bewerten sei (Rowe, 2019), allerdings ist seine Kürze verglichen mit komplexeren Fragebögen, z. B. dem *Sickness Impact Profile* (Bergner et al., 1981) durchaus von Vorteil. Der intraindividuelle Punktwert änderte sich im Verlauf bei 60 % der Pilotpatienten um maximal eine Stufe. Ob dies auf eine tatsächliche geringgradige Änderung der Funktionsfähigkeit oder eine wenig sensitive Einstufung zurückzuführen ist, lässt sich rückblickend nicht klären. Inzwischen wird in der Arbeitsgruppe jeweils ein minimaler bzw. maximaler Bell-Score in der Vorgeschichte erfragt, um dem über die Zeit undulierenden Krankheitsbild besser gerecht zu werden.

Ein weiterer Nachteil des konzisen Bell-Scores ist die auf Erwachsene ausgerichtete Diktion. Jason et al. (2006) hatten bereits empfohlen, die Fatigue-bedingte Krankheitslast in der Pädiatrie eher über

Schul- und altersgemäße Freizeitaktivitäten anstelle des Arbeitslebens zu erfassen. Für die MUC-pedCFS-Studie wurde der Bell-Score daher mit Bezug auf Kindergarten- bzw. Schulbetrieb modifiziert. Zudem entwickelt die Arbeitsgruppe derzeit eine alternative kurze, speziell pädiatrische Aktivitätsskala.

4.3.2 Zusätzlicher Informationsgewinn durch gezielte Messung der Fatigue. Der CFQ wurde als quantitatives Messinstrument spezifisch für Fatigue im Kontext von ME/CFS konzipiert (Chalder et al., 1993) und für diesen Einsatz validiert (Morriss et al., 1998). Inzwischen wird er für eine Vielzahl von Erkrankungen mit begleitender Fatigue eingesetzt (Hewlett et al., 2011) und ermöglicht so Vergleiche unterschiedlicher Krankheitsentitäten.

Der durchschnittliche Schweregrad der Fatigue laut CFQ in der eigenen Kohorte ähnelt dem einer früheren Untersuchung an 12–18-jährigen Erkrankten aus dem Vereinigten Königreich (Collin et al., 2015). Darüber hinaus konnte mittels CFQ gezeigt werden, dass die Pilotpatienten über alle Beobachtungszeitpunkte hinweg mehr von physischer (79 % der Maximalpunktzahl) als mentaler Fatigue (59 %) betroffen waren.

Prinzipiell kommen aber auch andere Messinstrumente für Fatigue in Frage, z. B. die *Fatigue Assessment Scale* (Matthews & Desmond, 1998), die *Pediatric Quality of Life Inventory Multidimensional Fatigue Scale* (Varni et al., 2002) oder die *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue Item Bank for ME/CFS* (Yang et al., 2019). In den *common data elements* des NIH wurde die *Fatigue Severity Scale* (Krupp et al., 1989) für die Erfassung der Fatigue empfohlen (NIH, 2020) und daher in aktuellen Studien der Arbeitsgruppe ebenfalls evaluiert (Peo et al., 2023).

4.3.3 Eingesetzte Messinstrumente der Fatigue im Vergleich. In den CCC wie auch dem CDW-R wird eine *erhebliche* Reduktion des Aktivitätsniveaus gefordert. Um diese zu erfassen, wurden neben Bell-Score und CFQ auch der SF-36 eingesetzt. Gleason et al. (2018) hatten ebenfalls eine Beurteilung der Funktionsfähigkeit junger Erwachsener (18–29 Jahre) anhand der körperlichen und psychischen Dimensionen des SF-36 vorgeschlagen. Alle eigenen Pilotpatienten überschritten die von den Autoren definierten Grenzwerte für eine *erheblich* beeinträchtigte Funktionsfähigkeit.

Insgesamt wurde eine weitgehende Übereinstimmung zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung der Funktionsfähigkeit beobachtet. So gaben Patienten, bei welchen an TR gemäß CDW-R eine schwer eingeschränkte Funktionsfähigkeit diagnostiziert wurde, einen durchschnittlichen Bell-Score von 31,3 an, solche mit als mittelgradig eingeschränkt eingeschätzter Funktionsfähigkeit einen Bell-Score von 45,7. Allerdings fanden sich individuell durchaus auch Diskrepanzen zwischen Selbst- und Fremdeinschätzung, die die notwendige Komplexität der klinischen Phänotypisierung verdeutlichen. Bei länger Erkrankten kann gemutmaßt werden, dass die Selbsteinschätzung durch eine Adaptation an den Krankheitszustand beeinflusst wird.

4.4 Klinisches Bild im Altersvergleich

Dass die symptomorientierten, für Erwachsene konzipierten Diagnoseinstrumente pädiatrische Fälle nicht adäquat zu erfassen vermochten, war nicht überraschend und bestätigte die diesbezügliche Diskussion in der Literatur (Rowe et al. 2017). Andere Arbeitsgruppen beschrieben z. B. eine in der Regel höhere interindividuelle Varianz der Symptome im Kindes- und Jugendalter (Jason et al., 2006). Passend dazu berichtete ein Drittel der eigenen Patienten an TR über Schlafstörungen, kognitive Manifestationen und Schmerzen. Die Symptome lagen aber nicht wie für die CCC zwingend gefordert gleichzeitig vor. Rowe et al. (2017) beschrieben außerdem eine höhere intraindividuelle Varianz von Art und Intensität der Symptome über die Zeit im Sinne einer stärkeren tagesabhängigen Fluktuation als bei Erwachsenen. Eine Fluktuation ergibt sich auch daraus, dass manche Symptome nur selten auftraten. So hatten z. B. jeweils mehr als 40 % der betroffenen Pilotpatienten an TR die Häufigkeit von Sehstörungen, Herzrasen, Schlafstörungen, Lichtempfindlichkeit, Schüttelfrost und Durchfall mit „selten“ angegeben.

4.4.1 Altersabhängige Unterschiede der Symptomatik. Diese sollen im Folgenden im Vergleich mit den Daten großer klinischer ME/CFS-Kohorten (rund 10.000 Erwachsene und 1.500 Kinder und Jugendliche) aus der spezialisierten ME/CFS-Versorgung im Vereinigten Königreich und den Niederlanden (Collin et al., 2015) betrachtet werden.

Die eigene Kohorte unterschied sich von den Jugendlichen der Vergleichskohorte von Collin et al. (2015) durch einen höheren Anteil der PEM (100 %) sowie durch eine bis auf Gelenkschmerzen, Kopfschmerzen (der niederländischen Kohorte) und Schlafstörungen (mit Einschränkung, siehe unten) höhere Symptomlast. Dieser Befund war vereinbar mit der Beobachtung von May et al. (2019), die eine Assoziation von Schwere der PEM mit einer größeren Symptomlast sowie psychischer Belastung zeigten und erwogen, am Vorhandensein von PEM den Bedarf an und das Ansprechen auf psychologische Unterstützung zu messen. Roma et al. (2019) zeigten anhand einer mittels Fukuda-Kriterien diagnostizierten Kohorte 10- bis 23-Jähriger eine signifikante Assoziation von Häufigkeit der PEM und Lebensqualität. Passend hierzu ergab sich in der eigenen Kohorte unter allen untersuchten Symptomen für PEM der höchste Belastungsgrad (Multiplikation aus transformiertem Schweregrad und Häufigkeit im SI).

Die Prävalenzen von den in den CCC in der Kategorie Schmerzen subsumierten Muskel-, Gelenk- und Kopfschmerzen waren bei den Pilotpatienten ähnlich wie bei den 12–18-jährigen ME/CFS-Patienten aus dem Vereinigten Königreich bzw. den Niederlanden (Collin et al., 2015). Gelenkschmerzen waren bei den publizierten und eigenen Fällen Minderjähriger seltener als bei der publizierten Kohorte erwachsener Patienten. Unabhängig hiervon erscheint es im pädiatrischen Kontext sinnvoll, analog dem CDW-R die Kategorie Schmerzen um Bauch- und Halsschmerzen sowie schmerzhafte Lymphknoten zu erweitern, die von 71,4 %, 85,7 % bzw. 57,1 % der eigenen Kohorte angegeben wurden. In den CCC finden sich Halsschmerzen und schmerzhafte Lymphknoten unter der optionalen Kategorie „immunologische Manifestationen“ subsumiert. Bauchschmerzen wurden in den pädiatrischen Kriterien von Jason und Kollegen erfasst (Jason et al., 2006; Jason & Sunnquist, 2018) (siehe **Tabelle 11**).

Tabelle 11. Altersabhängige Unterschiede der Symptomatik

Symptom	Anteil der Patienten (%)				Erwachsene ¹ (n = 10.675) ³
	Kinder ¹ 0–11 Jahre (n = 210) ³	Jugendliche ¹ 11-17 Jahre, Vereinigtes Königreich (n = 1.568) ³	Jugendliche ¹ 11-17 Jahre, Niederlande (n = 135) ³	Jugendliche ² 12-18 Jahre (n = 14)	
Post-exertionelle Malaise	95,6	97,2	86,7	100,0	97,9
Muskelschmerzen	75,5	73,7	76,3	78,6	88,3
Gelenkschmerzen	56,6	60,4	64,4	50,0	76,7
Kopfschmerzen	74,5	81,1	89,6	85,7	73,7
Kognitive Manifestationen ⁴	76,5	86,7	91,1	100,0	95,2
Schwindel ⁵	42,8	30,5	-	92,9	40,1
Schlafstörungen ⁶	85,1	95,4	95,6	64,3	96,4
Übelkeit	42,4	39,3	-	71,4	53,0
Halsschmerzen	62,3	58,0	57,8	85,7	56,1
Schmerzhafte Lymphknoten ⁷	46,8	40,9	36,3	57,1	48,8
Grippiges Gefühl	66,4	67,0	-	85,7	75,1

Darstellung modifiziert nach Collin et al. (2015). n: Anzahl der Patienten. ¹Collin et al. schlossen Patienten ein, bei denen die Diagnose ME/CFS bis 2007 anhand der Kriterien der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Fukuda et al., 1994; Reeves et al., 2003) bzw. ab 2007 anhand der damals gültigen Leitlinie des *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) gestellt worden war (National Collaborating Centre for Primary Care, 2007). ²Eigene Pilotkohorte. ³Angegeben wurde die Gesamtzahl der Patienten, die Zahl variierte je nach untersuchtem Symptom. ⁴In der eigenen Kohorte gewertet, wenn mindestens eines der im *Symptom Inventory* (SI) unter kognitive Leistungen gelisteten Symptome angegeben wurde. ⁵In der eigenen Kohorte gewertet, wenn mindestens Schwindel beim Aufstehen oder Schwindel beim Gehen angegeben wurden. ⁶In der eigenen Kohorte separat zu unerholsamer Schlaf erhoben. ⁷Im SI geschwollene Lymphknoten erfragt.

Gastrointestinale Beschwerden werden bei Kindern generell häufiger als bei Erwachsenen mit ME/CFS beobachtet (Bell, 1995a; Rowe & Rowe, 2002; Rowe et al., 2017). Mit 71,4 % klagten in der eigenen Kohorte deutlich mehr Patienten über Übelkeit als altersübergreifend bei Collin et al. (2015) (39,3–53,0 %). Bereits früher ordneten Rowe and Rowe (2002) Durchfall als ein eher nicht ME/CFS-typisches Symptom ein. Auch in der eigenen Kohorte gaben 89 % Durchfall, falls vorhanden, als „selten“ an. Blasenstörungen wurden von keinem der eigenen Patienten angegeben, werden aber in den für Erwachsene konzipierten CCC erfragt. Möglicherweise spielen sie bei pädiatrischen Patienten keine oder eine untergeordnete Rolle.

Collin et al. (2015) zeigten eine zunehmende Prävalenz kognitiver Manifestationen mit steigendem Alter. Passend dazu beschrieben Jason et al. (2006) für Kinder und Jugendliche spezielle Schwierigkeiten beim Verbalisieren neurologischer Symptome. In der eigenen Kohorte gaben bemerkenswerterweise alle Jugendlichen mindestens eines der kognitiven Symptome an. Das könnte daran liegen, dass sie im ärztlichen Gespräch gut erklärt und im SI anhand spezifischer Einzelsymptome abgefragt wurden. Grundsätzlich erscheint das ärztliche Gespräch zur zuverlässigen Erfassung von ME/CFS-Symptomen unerlässlich und die Erfassung ausschließlich mittels *patient-reported outcome measures* (PROMs) unzureichend. Werden kognitive Einschränkungen nicht als Teil der Erkrankung erkannt, so werden Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen häufig als Schulunlust missverstanden (Jason et al., 2006). Spezifische kognitive Tests werden aktuell in der Ambulanz der eigenen Arbeitsgruppe eingesetzt, um die Diagnostik im Kontext von ME/CFS und Long-COVID-/Post-COVID-Syndrom zu verfeinern.

Mit einer Prävalenz von 92,9 % präsentierten sich auffallend mehr eigene Patienten mit Schwindel als bei Collin et al. (2015) in allen drei untersuchten Altersgruppen (30,5–42,8 %). In der eigenen Kohorte wurden Schwindel beim Aufstehen und Schwindel beim Gehen zusammengefasst, die Art der Erfragung in der Literatur wurde nicht genauer präzisiert. Die eigenen Daten zeigen sich jedoch stimmig mit Angaben zu Schwindel an anderen Stellen des Studienprotokolls. So wurden an TR mittels CCC bei 73,3 % der Patienten Schwindel und/oder „Schwarzwerden vor Augen“ durch schnelle Lagewechsel erfasst und bei

88,9 % der Patienten eine OI diagnostiziert. Die Angaben zu Prävalenzen von OI bei pädiatrischem ME/CFS variieren in früheren Arbeiten von 25–100 %, wobei diese auf unterschiedlichen Messmethoden (passives *versus* aktives Stehen, auskultatorische *versus* automatisierte Messung, verschiedene Zeitintervalle) und Diagnosekriterien beruhten (Katz et al., 2012; Stewart, Gewitz, Weldon & Munoz, 1999; Tanaka et al., 2002).

Dass die in der eigenen Kohorte beobachtete Prävalenz von Schlafstörungen (9/14, 64,3 %) deutlich niedriger als die der entsprechenden Altersklasse, aber auch der Patienten bei Collin et al. (2015) (85,1–96,4 %) war, liegt eventuell daran, dass unerholsamer Schlaf zusätzlich als separates Symptom erfragt wurde. Fasst man Schlafstörungen und unerholsamer Schlaf zusammen, so wären auch in der eigenen Kohorte 92,9 % der Fälle betroffen. Die Aussagekraft bisheriger Arbeiten zur Schlafqualität bei ME/CFS deuten auf Unterschiede zwischen pädiatrischen und erwachsenen ME/CFS-Patienten, die Aussagekraft ist aber teils durch methodische Fehler eingeschränkt (Maksoud, Eaton-Fitch, et al., 2021; Mohamed et al., 2023). Schlafcharakteristika bei ME/CFS könnten in einem zukünftigen Studienprotokoll genauer erfragt werden.

Über 80 % der eigenen Kohorte beklagte ein grippiges Gefühl. Dies übersteigt die von Collin et al. (2015) beschriebene Prävalenz (66,7–75,1 %), scheint aber in Zusammenschau mit den in der eigenen Kohorte beobachteten Häufigkeiten von Halsschmerzen (12/14, 85,7 %), geschwollenen Lymphknoten (8/14, 57,1 %), Fieber (8/14, 57,1 %) und Schüttelfrost (7/14, 50,0 %) sowie dem von Rowe and Rowe (2002) und Smith et al. (1991) beschriebenen Symptommuster des pädiatrischen ME/CFS stimmig. Rowe and Rowe (2002, S. 413) beobachteten in 66 % der pädiatrischen Fälle rezidivierendes Fieber und Schweißausbrüche, dabei selten hohes Fieber, sondern vielmehr ein Gefühl von „heiß und gerötet“ oder „kalt und fröstelnd“. Unter den Pilotpatienten gaben 20 % an, von Tonset bis TR dauerhaft *subfebrile* Temperaturen gehabt zu haben, ein weiterer von Tonset bis T12. Die an TR bzw. T12 vor Ort gemessene Temperatur lag jedoch wie bei insgesamt 78,6 % bzw. 60 % der Patienten im Normbereich. Weitere 21,4 %

bzw. 40 % Pilotpatienten präsentierten sich vor Ort mit subfebrilen Temperaturen. Anamnestisch kam es im einjährigen Intervall von TR bis T12 im Mittel zu jeweils einer Fieberepisode pro Patienten.

Mit 92,9 % betroffenen Pilotpatienten zählte Temperaturempfindlichkeit zu einem der häufigsten, in der Literatur bisher aber nur wenig untersuchten Symptomen. Rowe et al. (2017) sprechen von einem gehäuftem Vorkommen multipler Überempfindlichkeiten (gegenüber Lärm, Berührung, Gerüchen, Medikamenten, Hitze oder Kälte) bei pädiatrischen ME/CFS-Patienten. Hitze-/Kälteempfindlichkeit wurden auch bei 54–81 % der erwachsenen Patienten beschrieben (Chu et al., 2019; De Becker et al., 2001). Die erhöhte Lichtempfindlichkeit trat unter den Pilotpatienten bei 54 % generell und bei 64 % „immer“ in schwerer Ausprägung auf. Nach PEM und Leistungseinschränkungen war sie das Symptom mit dem dritthäufigsten Belastungsgrad (Multiplikation aus transformiertem Schweregrad und Häufigkeit im SI).

4.4.2 Diskrepanzen zwischen der Erfassung mit unterschiedlichen Messinstrumenten. Beim Vergleich der Symptomatik anhand der CCC oder des SI fiel auf, dass sich die Angaben teils beträchtlich unterschieden. Mehrere mögliche Gründe wurden erwogen: (1) Zeitliche Differenz: Der SI wurde einen Monat vor dem persönlichen Vorstellungstermin zugesandt und darum gebeten, die Symptomatik der vergangenen Wochen zu beschreiben. Die CCC wurden mit Bezug auf den vorangehenden Monat beim persönlichen Vorstellungstermin erfragt. Damit ergab sich ein um rund einen Monat versetzter Zeitraum. (2) Diskrepanzen in der Gesundheitswahrnehmung: Der SI wurde zu Hause und damit größtenteils gemeinsam mit den Eltern beantwortet, die CCC im Gespräch des Studienteams mit dem Patienten ohne Eltern. (3) Ausprägung der Symptomatik: Nur „leicht“ und/oder „selten“ vorhandene Symptome wurden gegebenenfalls unzureichend abgebildet, da sie oft weniger gut reproduziert werden können (Rowe et al., 2017). (4) Unterschiede im Wortlaut: Es wurde z. B. im SI nach „Lichtüber- bzw. Lärmempfindlichkeit“ (93 %) gefragt, in den CCC (64 %) nach „Überlastungserscheinungen (Rückfällen und/oder Ängsten durch zu viel an Informationen, Sinneseindrücken (z. B. Licht, Lärm) oder Stress“. Zum Vergleich der beiden Messinstrumente mussten außerdem, durch die im Fragebogen unterschiedliche

Erfragung, einzelne Symptom/-komplexe leicht abweichend zusammengefasst werden. So wurden z. B. „Darmstörungen (diffuse Schmerzen, Brennen, Blähungen)“ aus den CCC (43 %) und „Bauchschmerzen“ bzw. „Durchfall“ aus dem SI (86 %) gegenübergestellt. Außerdem wurde nicht nach Schweregrad und Häufigkeit differenziert.

Bei genauerer Betrachtung war außerdem auffällig, dass sich 52 % aller sich unterscheidenden Antworten auf nur drei Pilotpatienten verteilten. Für einen war bereits aus der Krankheitsgeschichte ein episodischer Verlauf bekannt. Ein zweiter zeigte einen fulminanten Krankheitsverlauf, welcher stimmig mit unterschiedlichen Angaben innerhalb weniger Tage wäre. Die verschiedenen Angaben desselben Patienten zu ähnlichen Fragen kann somit auch mit der individuellen Erkrankung zusammenhängen.

Abschließend soll auf generelle Schwierigkeiten bei der Auswertung des SI hingewiesen werden: Einige Patienten gaben gleichzeitig den Schweregrad mit „nicht“ und die Häufigkeit mit „selten“ an, was unstimmig ist. Eine solche Antwortkonstellation wurde bei der Ermittlung der Anzahl insgesamt Betroffener als positiv berücksichtigt. Die prozentuale Verteilung des Schweregrads bezog sich nur auf Fälle, bei welchen der Schweregrad mit „leicht“, „mittel“ oder „schwer“ angegeben wurde. Die gewählte Auswertungsmethode konnte jedoch in keinem der Fälle als Ursache der Diskrepanz identifiziert werden. Bei Berechnung des Belastungsgrades wurde gemäß dem originalen Auswertungsschema ein transformierter Wert verwendet, welcher den Schweregrad stärker als die Häufigkeit gewichtete. Zukünftig wäre interessant zu erfassen, ob die individuelle Symptomlast tatsächlich überwiegend durch den Schweregrad bestimmt wird. Zusammenfassend lässt sich folgern, dass eine zeitgleiche Erhebung mittels unterschiedlicher Instrumente sinnvoll erscheint, um sie vergleichend zu beurteilen.

4.4.3 Bedeutung der altersabhängigen Besonderheiten für die Diagnosestellung. Neben einem besseren Verständnis des klinischen Bildes selbst ist die Bedeutung desselben für eine adäquate Diagnosestellung essenziell. Obwohl über 90 % der Pilotpatienten an TR über Schwindel beim Aufstehen, Temperaturempfindlichkeit und Niedergeschlagenheit sowie über 80 % über Stimmungsschwankungen und grippiges Gefühl klagten, finden sich diese Symptome nicht im CDW-R. Mit Ausnahme von

Niedergeschlagenheit handelt es sich um Symptome, um welche der SI-Originalfragebogen analog der Erwachsenenforschung am CFC ergänzt wurde. Da diese Symptome die Krankheitslast der Patienten deutlich erhöhen, sollten sie möglichst routinemäßig in irgendeiner Form erfasst werden. An unserem Zentrum kommt zur Erfassung der autonomen Dysfunktion zusätzlich der *Composite Autonomic Symptom Score-31* (COMPASS-31) (Sletten et al., 2012) sowie zur Erfassung einer depressiven oder ängstlichen Verstimmung inzwischen der *Patient Health Questionnaire-4* (Löwe et al., 2010) zum Einsatz.

Die weitgehenden Ähnlichkeiten im klinischen Bild betroffener Kinder der eigenen Kohorte, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden deuten darauf hin, dass die Symptomatik des pädiatrischen ME/CFS in industrialisierten Ländern ähnlich ist und durch verschiedene Gesundheitssysteme unwesentlich beeinflusst wird (Collin et al., 2015). Ergänzend wäre der Vergleich mit der erwachsenen Kohorte des CFC interessant. Für Erwachsene wurden verschiedenen Phänotypen mit unterschiedlichen Symptomclustern berichtet (Aslakson et al., 2009; Collin et al., 2016; Hickie et al., 2009; Hickie et al., 1995; Janal et al., 2006; Vaes et al., 2023; Williams et al., 2017). Für Kinder beschreibt eine Studie drei verschiedenen Phänotypen (muskuloskelettaler, Migräne- bzw. Halsschmerz-Typ), welche mit dem Schweregrad der Erkrankung, aber wahrscheinlich nicht mit dem Alter und/oder der Krankheitsdauer assoziiert waren (May et al., 2010). Zukünftige Arbeiten sollte sich außerdem der Frage widmen, ob die unterschiedlichen klinischen Phänotypen auf unterschiedlichen Pathomechanismen fußen.

4.5 Rolle der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In früheren Arbeiten konnte gezeigt werden, dass an ME/CFS-erkrankte Kinder und Jugendliche ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität schlechter einschätzten als die von Gleichaltrigen mit anderen chronischen Erkrankungen wie Diabetes, Epilepsie, Mukoviszidose, Asthma oder Krebserkrankungen.

Der PedsQL-Gesamtscore dieser Erkrankungen lag bei durchschnittlich 66 bis 77 Punkten (Reinfjell et al., 2006; Varni & Burwinkle, 2006; Varni et al., 2003; Winger et al., 2015).¹⁴

4.5.1 Studienpopulation im Vergleich mit der pädiatrischen Literatur. In einer aktuellen norwegischen Studie erreichten im Mittel 15 Jahre alte Jugendliche mit ME/CFS nach einer mittleren Krankheitsdauer von 39 Monaten durchschnittlich 50 Punkte im PedsQL. Jungen (M 64) schätzten sich besser als Mädchen (M 47) ein (Similä et al., 2020). Ähnliche Ergebnisse brachte eine frühere norwegische Studie mit durchschnittlich 49 Punkten bei jugendlichen Patienten und 94 Punkten bei gesunden Kontrollen (Winger et al., 2015). Hier fanden sich insgesamt niedrigere Punkte bei weiblichen Patienten und Kontrollen, und nicht, wie an anderer Stelle für gesunde Jugendliche beschrieben, nur hinsichtlich der emotionalen Funktion (Reinfjell et al., 2006).

Der durchschnittliche Gesamtscore der ebenfalls im Mittel 15 Jahre alten, eigenen Kohorte lag bei Rekrutierung (M 46 Monate nach Tonset) mit 45 Punkten bei noch niedrigeren Werten. Jungen waren mit durchschnittlich 42 Punkten stärker, Mädchen (M 50) ähnlich beeinträchtigt wie von Similä et al. (2020) beschrieben. Die PSK lieferte ähnliche Werte wie in der Literatur berichtet (beide M 55), ebenso die hierunter subsumierten Subskalen der emotionalen, sozialen und schulischen Funktion. Hinsichtlich körperlicher Funktion zeigten sich die Pilotpatienten (M 29) stärker betroffen als die norwegische Kohorte (M 42) (Similä et al., 2020). Bei Betrachtung des klinischen Bildes diene die von Collin et al. (2015) untersuchte Population als Grundlage. Berücksichtigt man, dass bei der eigenen Kohorte verglichen mit der von Collin et al. (2015) beinahe alle Symptome häufiger waren, erscheint die stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Funktion stimmig.

¹⁴ Für Kinder und Jugendliche im Selbstbericht liegen die populationsbezogenen minimal klinisch bedeutsamen Unterschiede (*minimally clinically important difference*, MCID) bei 4,36 (Gesamtscore), 6,66 (KSK), 5,30 (PSK), 8,94 (emotional), 8,36 (sozial) bzw. 9,12 (schulisch) (Varni et al., 2003). Der MCID ist definiert als der kleinste Unterschied in einer Punktzahl, den Patienten als vorteilhaft empfinden und der ohne unangenehme Nebenwirkungen und übermäßige Kosten eine Änderung der Behandlung erforderlich machen würde (Jaeschke et al., 1989).

4.5.2. Rationale der eingesetzten Messinstrumente. Mit dem SF-36 liegt ein internationales, standardisiertes Messinstrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor, welches jedoch erst ab einem Alter von 14 Jahren validiert ist (Morfeld et al., 2011). Es gibt allerdings auch Studien im Kontext des pädiatrischen ME/CFS, die die Subskala der körperlichen Funktionsfähigkeit des SF-36 bei Kindern unter 14 Jahren einsetzen (Anderson et al., 2020; Bould et al., 2013; Brigden, Parslow, et al., 2018; Collin et al., 2015; Crawley et al., 2011; Crawley et al., 2018; Crawley et al., 2013; Webb et al., 2011). Mit einem definierten Einschlusskriterium der eigenen Studie von 0 bis 25 Jahren war unklar, wie viele sehr kleine und Schulkinder rekrutiert werden würden, weshalb der alleinige Einsatz des SF-36 ungeeignet erschien.

Die Auswahl des PedsQL als zusätzlichen für Kinder geeigneten Fragebogen wurde nach einer umfassenden Recherche getroffen. Neben dem PedsQL (Varni et al., 2001) in Erwägung gezogen wurden der *Child Health Questionnaire-Parent Form 50* (Landgraf et al., 1998), der *Child Health Questionnaire-Child Form 87* (Landgraf & Abetz, 1997), der *Short Form-10 Health Survey* (Saris-Baglama et al., 2006), der *KIDSCREEN-27* (Ravens-Sieberer et al., 2007) und der *KINDL* (Ravens-Sieberer & Bullinger, 1998a, 1998b). Relevant für die eigene Auswahl waren eine gute Vergleichbarkeit mit dem SF-36, Erfahrungen im Einsatz mit ME/CFS bzw. chronischer Fatigue, Validität für die deutsche Sprache, eine patientenfreundliche Aufbereitung, welche die Beantwortung von zu Hause ermöglichte, sowie Abdeckung der gesamten Altersspanne von 0–13 bzw. 0–25 Jahren (Harding, 2001; Hullmann et al., 2011; Janssens, Rogers, et al., 2015; Janssens, Thompson Coon, et al., 2015; Kenzik et al., 2014; Palermo et al., 2008). Letzteres erforderte, das altersbezogene Verständnisvermögen zu berücksichtigen, die je nach Entwicklungszustand relevanten Dimensionen der Lebensqualität (z. B. Familie *versus* Peer Group) abzudecken (Harding, 2001) und Veränderungen im Verlauf sensitiv abzubilden (Hullmann et al., 2011). Bei der Recherche wurden nur solche Fragebögen berücksichtigt, die eine Bewertung von physischer und psychischer Gesundheit, nicht nur die von Einzeldimensionen erlaubten. Im Konsens mit dem gesamten multidisziplinären Fachteam war nach Diskussion aller genannten Aspekte die Wahl auf dem PedsQL gefallen.

4.5.3 Rückschlüsse aus der vergleichenden Analyse der Lebensqualität. Anhand der Pilotkohorte sollte geprüft werden, inwiefern PedsQL und SF-36 ähnliche Ergebnisse lieferten und für unterschiedliche pädiatrische Altersgruppen geeignet waren. Hierzu wurden die an TR erhobenen Daten herangezogen. Da keine Richtwerte zum Vergleich der jeweiligen Scores publiziert waren, wurde als grober Schätzwert der MCID genutzt. Hierfür wurden hinsichtlich PedsQL neben den oben dargestellten populationsbasierten Grenzwerten zusätzlich die Daten zu anderen chronischen Erkrankungen (Diabetes mellitus, Asthma) im Kindes- und Jugendalter berücksichtigt: 4,72–6,12 (gesamt), 6,56–10,30 (KSK), 7,45 (PSK, nur Asthma), 10,21–13,60 (emotional), 7,72–11,35 (sozial), 5,90–12,00 (schulisch) (Hilliard et al., 2013; Seid et al., 2010). Für die Subskala der körperlichen Funktionsfähigkeit des SF-36 schlugen Brigden et al. (2018) im Bereich des pädiatrischen ME/CFS einen MCID von 10 Punkten für eine Zunahme des Lebensqualität-Scores vor. Daneben sind derzeit keine weiteren Anhaltspunkte publiziert.

Die mittleren Scores der KSK von PedsQL und SF-36 unterschieden sich für beide Altersgruppen um durchschnittlich 2,5 Punkte (11–13 Jahre: M 0,8, 14–17 Jahre: M 4,7) und somit deutlich vom MCID. Die beiden Fragebögen scheinen hier tendenziell vergleichbare Ergebnisse zu liefern, wobei jedoch die unterschiedliche Zusammensetzung der jeweiligen KSK berücksichtigt werden muss. Vergleicht man nur die körperliche Funktionsfähigkeit im engeren Sinne, unterschieden sich die mittleren Scores um 15,1 Punkte (PedsQL niedriger). Damit lägen die Unterschiede über den für beide Fragebögen beschriebenen MCID und PedsQL und SF-36 würden abweichende Ergebnisse liefern.

Auf der PSK zeigten sich deutlichere Unterschiede der mittleren Scores vom MCID (M 10,4 Punkte), welche vor allem durch die Altersgruppe 14–17 Jahre bedingt waren. Unter den 11–13-Jährigen wurden dagegen keine über dem MCID liegenden Unterschiede beobachtet. Berücksichtigt man, dass der SF-36 nicht für die jüngere Altersgruppe validiert ist, beide Bögen aber für die ältere, wären eher innerhalb der jüngeren Altersgruppe abweichende Ergebnisse vermutet worden. Eine mögliche Erklärung für die insgesamt niedrigeren Scores in der PSK des PedsQL mag in dessen höherer Gewichtung der sozialen und schulischen Funktion liegen. Freundschaften gelten als einer der wichtigsten Faktoren für die

Lebensqualität gesunder Jugendlicher und die Schule ist Ort sozialer Kontakte (Helseth & Misvaer, 2010). Im SF-36 erfragen nur zwei Einzelitems (eines zum Ausmaß, eines zur Häufigkeit) die Beeinträchtigung sozialer Kontakte und fassen Familie, Freund- und Nachbarschaft sowie Bekanntenkreis zusammen. Der PedsQL greift mit je fünf Einzelitems sowohl schulspezifische Probleme (SF-36 erfragt Einschränkungen in Bezug auf „im Beruf bzw. zu Hause“ und nicht isoliert) als auch solche im Umgang mit anderen Kindern und Jugendlichen auf. Die Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen lassen sich hierdurch jedoch nicht umfassend erklären. Einschränkend sind die teils beträchtlichen Standardabweichungen der Punktdifferenzen bei nur geringen Gruppengrößen zu nennen. In zukünftige Studien an größeren Kohorten kann untersucht werden, ob die beobachteten Unterschiede durch ein Überschätzen der Lebensqualität durch den SF-36 oder ein Unterschätzen durch den PedsQL bedingt sind.

Der SF-36 lässt eine differenzierte Betrachtung zahlreicher Subskalen zu, von denen einige jedoch bereits in anderen Fragebögen abgebildet sind (z. B. im Bell-Score); zudem wird die wichtige schulische Funktion nicht berücksichtigt (Rowe, 2019; Similä et al., 2020). In dieser Arbeit wurde daher der „Leitfaden zur Beantwortung des Fragebogens „SF-36“ für ältere Kinder und Jugendliche“ ergänzt.

Ein großer Vorteil des PedsQL liegt in den für verschiedene Altersgruppen jeweils adaptierten Fragebögen, darunter auch solche für junge (18–25 Jahre) und ältere Erwachsene. Hierdurch werden Vergleiche unterschiedlicher Altersgruppen, aber auch verschiedener, individueller Lebensphasen im Krankheitsverlauf möglich. Zusammenfassend sprechen die eigenen Daten eher für den Einsatz des PedsQL als bevorzugtes Messinstrument. Sein zunehmender Einsatz in anderen Arbeitsgruppen, darunter solche mit großer Expertise zum pädiatrischen ME/CFS, bestätigt diesen Eindruck (Josev et al., 2021; Roma et al., 2019; Rowe, Marden, Flaherty, et al., 2018; Similä et al., 2020). Zwischenzeitlich gibt es außerdem Bestrebungen zur Entwicklung eines Rahmenkonzepts speziell zur Messung der Lebensqualität pädiatrischer ME/CFS-Patienten, welches auf einem interaktiven Karten-Ranking basiert (Parslow et al., 2020).

4.6 Krankheitsverlauf der Studienpopulation

Insgesamt gilt die Prognose bei Kindern und Jugendlichen als günstiger im Vergleich zu Erwachsenen (Rowe et al., 2017). Eine Beurteilung des Krankheitsverlaufs in der eigenen kleinen Kohorte ist nur eingeschränkt möglich. Mit einer Spannweite von mehreren Monaten bis zu über zehn Jahren Krankheitsdauer befanden sich die eigenen Patienten an T6 und T12 in sehr unterschiedlichen Stadien ihrer Erkrankung. Die ersten jährlichen Verlaufsanalysen deuten tendenziell darauf hin, dass Symptomlast (SI) und Krankheitsschwere (Bell-Score) über die Jahre abnehmen. Dieser Trend passt zu den in der Arbeitsgruppe publizierten Beobachtungen der Minderjährigen mit sicher EBV-getriggertem ME/CFS (Pricoco et al. 2024). Noch aussagekräftiger werden spätere Auswertungen einer größeren Kohorte sein.

4.6.1 Herausforderungen bei der Definition von Genesung. In einer großen australischen Studie mit über 700 betroffenen Kindern und Jugendlichen berichteten nach fünf Jahren 38 % bzw. nach zehn Jahren 68 % über eine Genesung. Nach zehn Jahren waren in dieser Kohorte nur noch weniger als 5 % schwer betroffen. Die mittlere Krankheitsdauer der Genesenen lag bei fünf Jahren (Rowe, 2019). In mehreren anderen pädiatrischen Studien zeigten nach 2 bis 13 Jahren 20–48 % keine Besserung oder sogar eine Verschlechterung von Fatigue und körperlicher Beeinträchtigung (Bell et al., 2001; Gill et al., 2004; van Geelen et al., 2010). Auch diejenigen, welche sich als vollständig genesen einschätzten, beschrieben teils anhaltende Symptome, die von Gesunden nicht berichtet werden (Bell et al., 2001). Die Definition von Genesung variiert interindividuell stark (Harland et al., 2019). Zukünftig sollte das Studienprotokoll um konkrete Fragen zur individuellen Einschätzung der Genesung erweitert werden. Die von Bell et al. (2001, S. 994) gewählten Kategorien könnten als Vorbild dienen: „genesen“ – „gesund, aber nicht geheilt“ – „chronisch krank“ – „kränker als in den ersten Jahren der Krankheit“. Langfristig braucht es eine einheitliche Definition von Genesung (Moore et al., 2021).

4.6.2 Mögliche Messinstrumente für Genesung Bell-Score und CFQ ergaben im Laufe der einjährigen Beobachtungsdauer weitgehend gleichbleibende Level an Funktion und Fatigue. Beim CFQ wurden die beschriebenen MCID für andere chronische Erkrankungen bei Erwachsenen sowie strengere

Grenzwerte berücksichtigt (Goligher et al., 2008; Kirke, 2021; Pouchot et al., 2008)). Inwiefern die Ergebnisse des Bell-Scores durch eine mangelnde Sensitivität des Fragebogens für kleine Veränderungen bedingt ist, wurde bereits besprochen. Collin et al. (2015) zeigten keinen Unterschied im Ausmaß der Fatigue bei unterschiedlich lange erkrankten ME/CFS Patienten. Dazu passend fanden auch Chu et al. (2019) in einer rein erwachsenen ME/CFS-Kohorte keinen solchen Zusammenhang. Rowe (2019) zogen zur Einschätzung der Genesung unter anderem den *ME/CFS Functional Score* heran (Punkteskala 1–10 etwa entsprechend dem Bell-Score mit 1–100). Weil sich die durchschnittlichen *Functional Scores* derjenigen mit subjektiver Genesung und ausbleibender Genesung beträchtlich überschneiden, erscheint ein direkter Rückschluss von Funktion auf Genesung eher ungeeignet. Der durchschnittliche Bell-Score an T12 in der eigenen Kohorte (M 31/100) unterschied sich jedoch deutlich von den von Rowe (2019) beobachteten durchschnittlichen *Functional Scores* bei reiner Betrachtung von Genesenen nach fünf Jahren (M 9/10) sowie bei zusammengefasster Betrachtung von Genesenen und Erkrankten nach zehn Jahren (M 8/10). Insgesamt ordneten sich damit bei Rowe (2019) nur 5 % der Kohorte in der unteren Hälfte des Scores ein, wohingegen dies in der eigenen Kohorte 82 % taten. Das könnte jedoch auch daran liegen, dass die eigene Kohorte an T12 durchschnittlich erst dreieinhalb Jahre erkrankt war, während die noch Erkrankten von Rowe (2019) mit einer mittleren Krankheitsdauer von fünf Jahren zum Beobachtungszeitpunkt nach zehn Jahren schon auf dem Weg der Genesung sein könnten.

Verwendet man eher die ME/CFS-Diagnosekriterien als Maß für Genesung, lässt sich festhalten, dass alle Pilotpatienten an T12 die Kriterien des CDW-R weiter erfüllten und der mittlere ME/CFS-Schweregrad sogar von 12,7 (TR) auf 15,1 (T12) zunahm. Ein einziger Pilotpatient erfüllte an T6 keines der Diagnosekriterien mehr, weil er keine Fatigue mehr hatte.¹⁵ Er hatte er an T6 bzw. T12 einen SI-Gesamtscore von 27,5 (Gesamtkohorte: M 88,4) bzw. 30,0 (M 93,1), entsprechend einer deutlichen

¹⁵ An T12 war der Patient bereits volljährig und wurde nur anhand CCC und Fukuda-Kriterien bewertet.

Besserung, aber noch nicht vollumfänglichen Genesung. Bereits früher wurde gezeigt, dass subjektive Genesung im Kontext von ME/CFS nicht allein von der Abnahme der Symptomatik abhängt, sondern auch an der Wiederherstellung eines weitgehend normalen Lebens gemessen wird (Harland et al., 2019).

4.6.3 Das klinische Bild im Krankheitsverlauf. Die zusammengefassten Patientendaten des SI präsentierten sich über TR, T6 und T12 weitgehend konstant. Der SI wurde als einziges Messinstrument zusätzlich rückblickend für Tonset erhoben. Verglichen mit Tonset (M 109,6) hatte sich der SI-Gesamtscore der Kohorte über TR–T12 (M 90,8–93,1) auf einem niedrigeren Niveau stabilisiert, d. h. die Symptomlast hatte im Krankheitsverlauf insgesamt abgenommen. Auch wenn sich intraindividuell Fluktuationen hinsichtlich der Symptomatik zeigten, blieb das Symptommuster der Kohorte von TR bis T12 ähnlich. Der Vergleich der bisherigen Follow-up-Daten mit den Symptomen erwachsener Patienten (Collin et al., 2015) deutet daraufhin, dass sich das klinische Bild mit zunehmender Krankheitsdauer bzw. zunehmendem Alter dem von Erwachsenen annähert.

4.6.4 Orthostatische Intoleranz im Krankheitsverlauf. Anhand des SI der eigenen Kohorte kann rekonstruiert werden, dass 80 % bereits bei Krankheitsbeginn eine OI erlebten. Es gab aber auch einen Patienten, bei dem eine schwere OI um einige Monate verzögert im Verlauf auftrat. Bei 83 % der < 4 Jahre Erkrankten und 50 % der > 10 Jahre Erkrankten wurde an TR ein PoTS diagnostiziert.

Passend zum frühen Auftreten der OI hatten Petracek et al. (2021) bereits innerhalb der ersten zwei Wochen nach initialem Infekt entsprechende Symptome bei ME/CFS-Erkrankten beobachtet. Lee et al. (2020) schlossen daher auf eine mögliche Kompensation im Krankheitsverlauf, weil < 10 Jahre an ME/CFS erkrankte und gesunde Erwachsene weniger Kreislaufprobleme hatten als < 4 Jahre Erkrankte.

Es bedarf der längeren longitudinalen Beobachtung einer größeren pädiatrischen Kohorte, um eine aussagekräftigere Einschätzung zu OI und PoTS im Krankheitsverlauf geben zu können.

4.6.5 Lebensqualität im Krankheitsverlauf. Dass der Anteil der Pilotpatienten mit Niedergeschlagenheit sich von Tonset (93 %) zu T12 (73 %) deutlich besserte, könnte darauf hinweisen, dass sich die Patienten im Verlauf an den neuen Zustand adaptierten. Die Auswertung der Fragebögen zur

Lebensqualität zeigte jedoch weder eine Zunahme der PSK noch eine Annäherung an die KSK. Dies steht in Einklang mit der Arbeit von Winger et al. (2015), die depressive Symptome nicht als entscheidenden Faktor für die niedrige Lebensqualität bei ME/CFS identifizierten.

Auch die KSK zeigte sich in PedsQL und SF-36 im Verlauf weitgehend konstant. Dies deckt sich mit den Ergebnissen zur Studienpopulation von Josev et al. (2021), die allerdings eine relativ kurze Krankheitsdauer aufwiesen (Re-Evaluation der zu Beginn seit 3–24 Monaten Erkrankten durchschnittlich nach zwei Jahren). Josev et al. (2021) betonten die hohe Relevanz der vornehmlich körperlich bedingten schlechten Lebensqualität für das Krankheitsmanagement und rieten, realistischere Prognosen zu geben und frühzeitig Möglichkeiten der Einflussnahme zu besprechen. Betrachtet man nur diejenigen Pilotpatienten, welche an TR bereits länger erkrankt waren als die von Josev et al. (2021), so erreichten diese im PedsQL sogar niedrigere Punktwerte ($M 42$) als die kürzer Erkrankten ($M 47$).

4.7 Medizinische Versorgungssituation der Studienpopulation

Die eigenen Ergebnisse deuteten auf die unzureichende Versorgungssituation ME/CFS-betroffener Kinder und Jugendlicher in Deutschland hin. 69 % Pilotpatienten waren bereits stationär voruntersucht worden, darunter 54 % auch an einer Universitätsklinik. Dagegen war nur bei einem Patienten im Vorfeld extern die Diagnose ME/CFS gestellt und diese bei nachfolgenden Arztkontakten wieder hinterfragt worden. Bei weiteren zwei Patienten handelte es sich bei der stationären Vorstellung um die Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der TUM und MüK gGmbH und es erfolgte eine Diagnosestellung im Rahmen der direkten Anbindung an die Studie. Bei 33 % der Fälle mit Vordiagnose eines ME/CFS war diese durch privatmedizinisches Personal anhand unterschiedlicher, teils nur lückenhaft rekonstruierbarer diagnostischer Maßnahmen gestellt worden. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zur Erstdiagnose lag bei 19 Monaten. Hinsichtlich der Diagnoselatenz wurde kein Unterschied zwischen privat und gesetzlich Versicherten festgestellt. 62 % Pilotpatienten hatten vor Aufnahme an unserem Zentrum bereits Untersuchungen, Verordnungen und Überweisungen von jeweils

mehreren Ärzten erhalten und 40 % waren nicht von ihrem regulären Arzt an uns überwiesen worden. Obwohl mehr als die Hälfte der Pilotpatienten bei Alltagstätigkeiten Hilfe von Familienmitgliedern in Anspruch nehmen mussten, hatten an TR nur 13 % bzw. 20 % einen Pflegegrad bzw. GdB. Der Wohnort der Pilotpatienten lag durchschnittlich 354 km von unserem Zentrum entfernt und spiegelt die zu geringe Anzahl von ME/CFS-Anlaufstellen in Deutschland wider.

4.7.1 Zugang zu spezialisierter Versorgung. Einer Studie aus dem Vereinigten Königreich zufolge vergingen durchschnittlich 18 Monate, bevor betroffene Kinder von ME/CFS-Fachpersonal gesehen wurden (Crawley & Sterne, 2009). Zudem wurde aus dem Vereinigten Königreich berichtet, dass nur 1 % mit schwerem ME/CFS und 19 % mit leichtem bis mittelschwerem ME/CFS innerhalb des in der NICE-Leitlinie von 2007 (National Collaborating Centre for Primary Care, 2007) empfohlenen Zeitrahmens von direkt bzw. in drei bis sechs Monaten durch ME/CFS-Fachpersonal gesehen wurde (Webb et al., 2011).

Bereits Broughton et al. (2017) zeigten für Erwachsene, dass ME/CFS-Fachpersonal in der Versorgung eine besondere Rolle spielt. Wie bereits früher für die Vereinigten Staaten beschrieben (Bowen et al., 2005; Sunnquist et al., 2017; Tidmore et al., 2015), gibt es jedoch auch in Deutschland zu wenig ME/CFS-Fachpersonal (Froehlich et al., 2021). Geographische und logistische Faktoren waren in einer erwachsenen ME/CFS-Kohorte in Deutschland die meistgenannten Hindernisse für die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen (Froehlich et al., 2021).

Nach Barrieren zur spezialisierten Gesundheitsversorgung befragt, benannten Eltern erkrankter Kinder und Jugendlicher im Vereinigten Königreich zudem die Unkenntnis ihrer selbst sowie der versorgenden Ärzte (Webb et al., 2011). Sie erlebten negative Einstellungen und Überzeugungen gegenüber der Erkrankung ME/CFS und „hatten Schwierigkeiten, eine Krankheit zu kommunizieren, die nicht sichtbar war, und [...] ein Problem zu kommunizieren, das ihr Kind und nicht sie selbst hatten“ (Webb et al., 2011, S. 6).

Eine Studie zur Versorgungssituation erwachsener ME/CFS-Patienten in Deutschland fand, dass Gesundheitsleistungen von 71,3 % aus finanziellen und versicherungsbezogenen Gründen nicht in

Anspruch genommen wurden. 57,5 % gaben an, die Behandlungskosten durch ME/CFS-Fachpersonal werde nicht von der Krankenversicherung übernommen (Froehlich et al., 2021).

4.7.2 Bedeutung von Aufklärungsarbeit. Die mangelnde Aufklärung von Hausärzten (Bowen et al., 2005; Cullinan et al., 2021; Pheby et al., 2020b; Sunnquist et al., 2017; Walsh et al., 2020) und Unzufriedenheit mit der Behandlung durch diese (Froehlich et al., 2021) wurde im Kontext des erwachsenen ME/CFS vielfach beschrieben. Es ist daher dringend notwendig, dass ME/CFS Teil der Aus- und Weiterbildung von Medizinstudierenden, Ärzten und anderem medizinischen Personal wird (Cullinan et al., 2021; Muirhead et al., 2021). Bis zur Aufnahme in nationale Lernzielkataloge können Webinare als kosteneffektives und effizientes Mittel der Fortbildung dienen (Froehlich et al., 2023).

Sowohl bei Patienten und deren Familien als auch bei Krankenkassen, Rentenversicherungen, Versorgungsämtern, Pflegekassen, Jugend- und Schulämtern sowie deren Gutachtern ist der Bedarf an Aufklärung groß. Langfristig braucht es für alle Patienten mit ME/CFS vertraute Zuständige bei Sozialversicherungsträgern.

4.7.3 Krankheitsmanagement. Unter den von der Studienkohorte eingenommenen Medikamenten und Therapieverfahren wurden zahlreiche selbstzuzahlende genannt. Außerdem berichteten 57 % der Pilotpatienten von teilweiser Selbstmedikation. Bemerkenswerterweise lagen alle pathologischen Werte von Vitamin B12/Holo-TC, Selen und Folsäure sowie 40 % derer von Zink *über* dem jeweiligen Referenzbereich. Bei 36 % der Patienten mit pathologisch erhöhten Werten waren Patienten betroffen, welche die jeweiligen Vitamine bzw. Mineralstoffe nachweislich supplementierten. Der häufigste Kommentar in einer Studie mit über 700 ME/CFS-erkrankten Kindern und Jugendlichen aus Australien, zu alternativen Behandlungen befragt, war, dass sie sich „wünschten, ihre Eltern hätten nicht ihr Geld oder ihre Energie verschwendet, indem sie sie zu Leuten gebracht hätten, die versprochen hätten, sie zu heilen, dies aber nicht taten“ (Rowe, 2019, S. 13). Etwa zwei Drittel der Pilotpatienten bewertete den Effekt eingenommener homöopathischer und pflanzlicher Mittel sowie Vitamine und Mineralstoffe allerdings als

positiv. Aussagen zu weiteren Therapien wie Akupunktur oder Hybridfeld beruhten auf Einzelbeobachtungen.

Bislang gibt es keine ausreichende Evidenz zur Wirksamkeit traditionell chinesischer Medizin (Zhang et al., 2020) oder Supplementation bei ME/CFS (Bjorklund et al., 2019; Campagnolo et al., 2017; Joustra et al., 2017; Maksoud, Balinas, et al., 2021). Arbeiten zu Akupunktur deuteten auf gute Wirksamkeit hin, zeigten jedoch methodische Mängel (Yin et al., 2021). Die medikamentöse Therapie erfolgt ausschließlich *off-label*. Insgesamt ist der Bedarf an Studien zur Wirksamkeit von Medikamenten und Supplementen, aber auch nicht-medikamentösen Maßnahmen hoch.

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es auch keine Evidenz zur Wirksamkeit von Physiotherapie (Wormgoor & Rodenburg, 2021). In kleineren Kohorten konnten teils positive, aber durch methodische Mängel relativierte Wirkungen durch *Mind-Body*-Interventionen, darunter Entspannungstechniken, gezeigt werden (Khanpour Ardestani et al., 2021; Porter & Jason, 2022). Innerhalb der eigenen Kohorte schätzten alle Patienten, insofern eine Aussage zur Zufriedenheit gemacht wurde, Physiotherapie als förderlich ein. Physiotherapeuten sollten daher neben Ergotherapeuten in die Behandlungspläne involviert sein (Rowe et al., 2017) und – da mit höherer Lebensqualität assoziiert – bereits in die diagnostische Beurteilung miteinbezogen werden (Similä et al., 2020).

Die Erstellung und Überwachung eines individuellen Behandlungsplans sowie Aufklärung und Austausch über informative Webseiten haben sich im Kontext des Krankheitsmanagements als hilfreich erwiesen (Brigden, Barnett, et al., 2018; Rowe, 2019). In Zusammenarbeit mit dem Grafikdesigner Herr Warmdt sowie in Rücksprache mit Betroffenen und unter Leitung der Kinderkrankenschwester Frau Dettmer (<https://www.mecfs-kinder-muc.de>) wurde ein Aktivitäts- und Symptomtagebuch entworfen. Außerdem fand ein Austausch mit der Initiatorin des inzwischen nicht mehr zugänglichen Weblogs CFS-Ladestation (<https://www.cfs-ladestation.de>) statt.

Langfristig sollten (wie für andere chronische Erkrankungen bekannt) *Disease-Management*-Programme entwickelt und in Leitlinien verankert werden, sodass eine Kostenübernahme mit konsekutiv

finanzieller Entlastung der ME/CFS-Patienten möglich wird (Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V., 2022). In der am 29.19.2019 vom NICE veröffentlichten, aktualisierten britischen Leitlinie zu ME/CFS (NICE, 2021) findet sich bereits ein Paradigmenwechsel weg von aktivierenden Therapien und psychosomatischen Erklärungsmodellen, darunter jedes Kapitel mit eigenen Empfehlungen für Kinder und Jugendliche (Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V., 2021).

Erfreulicherweise berücksichtigt die überarbeitete S3-Leitlinie „Müdigkeit“ der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) e. V. nun angemessen PEM und ME/CFS (Baum et al., 2022). Auch der kürzliche Abschlussbericht des IQWiG zu ME/CFS (IQWiG, 2023) und die AWMF S1-Leitlinie „Long/ Post-COVID“ (Koczulla et al., 2023) adressieren die notwendige Anpassung aller therapeutischen Maßnahmen an das Ausmaß der PEM.

4.7.4 Aufbau lokaler, interdisziplinärer Versorgungsstrukturen. Im Rahmen der Studie erfolgte die Diagnosestellung, Beratung und klinische Versorgung in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit. Zudem wurden Kontakte mit zusätzlichen externen wissenschaftlichen und klinischen Ansprechpartnern geknüpft. Zur gegenseitigen Unterstützung der Betroffenen wurde während der Projektlaufzeit auch die Elterninitiative ME/CFS-krankte Kinder & Jugendliche München e. V. gegründet, der die Verfasserin dieser Arbeit als Gründungsmitglied angehört (<https://www.mecfs-kinder-muc.de>).

4.7.5 Notwendigkeit einer nationalen Versorgungsstrategie. Langfristig gilt es die Zusammenarbeit über den lokalen Bereich hinaus zu stärken und Strukturen für eine wohnortnahe Weiterbehandlung der Patienten zu schaffen. Videokonferenztechnologien und Web-basierte Behandlungsmethoden finden positive Resonanz bei Patienten und können als optionale Ergänzungen des Behandlungsplans hilfreich sein, nicht aber den persönlichen Kontakt ersetzen (Anderson et al., 2020; Haig-Ferguson et al., 2019).

Im Rahmen der Pilotierung wurde die Weiterbetreuung der Patienten durch Follow-up-Termine im Hause sowie telefonischen Austausch mit Patienten und ärztlichen Ansprechpartnern realisiert. Themen wie Anästhesie (Fisher & Rose, 2008) oder Suizidalität (Ahn et al., 2021; Chu et al., 2021; Johnson et al.,

2022; Timbol & Baraniuk, 2019) waren dabei durchaus relevant. Selbst innerhalb der eigenen kleinen Kohorte war die Organisation einer heimatnahen Anbindung, wie z. B. zur Fortführung einer Schmerztherapie, oft schwierig.

In Anbetracht der insgesamt präpandemisch etwa 40.000 (Scheibenbogen et al., 2019) und vom IQWiG geschätzt bis zu 90.000 (IQWiG, 2023) betroffenen Kinder und Jugendlichen in Deutschland sowie deren mutmaßlich zunehmender Zahl in Folge von COVID-19 (Peo et al., 2023), wird der Bedarf eines Netzwerkes multidisziplinärer, spezialisierter Versorgungszentren sowie informierter, ambulanter heimatnaher Ansprechpersonen deutlich. Über eine erfolgreiche, telemedizinisch gestützte, sektorenübergreifende Betreuung durch Primärversorgende und ME/CFS-Fachpersonal mit klar definierter Rollenverteilung wurde bereits berichtet (Kuo et al., 2007). Für die Umsetzung eines solchen Konzepts ist eine nachhaltige angemessene Finanzierung durch die Krankenkassen notwendig.

4.7.6 Konzepte für die Rehabilitation. Die klinische Erfahrung zeigt, dass psychosomatische Rehabilitationsprogramme meist immer noch auf eine starr gestufte Aktivierungstherapie (sog. *graded exercise therapy*) (Ingman et al., 2022; Wilshire et al., 2018) ausgerichtet sind. Similä et al. (2020) beobachteten, dass die Teilnahme an einem Rehabilitationsprogramm nach ME/CFS-Diagnosestellung mit einer niedrigeren Lebensqualität verbunden war. Ein Mangel an Wissen über die Erkrankung ME/CFS sowie Uneinigkeit über Behandlungsstrategien könnten zu Störungen der therapeutischen Allianz und zu Misstrauen gegenüber Gesundheitspersonal beitragen (Deale et al., 1998; Lai et al., 2013; Richards, 2000). Zudem können aktivierende Therapieelemente eine Symptomzunahme bedingen (Rowe et al., 2017; Wormgoor & Rodenburg, 2023).

Dahingegen wurden für ME/CFS-spezialisierte Rehabilitationsmaßnahmen positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand erkrankter Kinder und Jugendlicher beschrieben (Hiremath et al., 2022). In Deutschland fehlten bisher geeignete Einrichtungen und Programme. Im Kontext der eigenen Studie wurde gemeinsam mit dem Schmerz- und Rheumazentrum der Kinderklinik in Garmisch-Partenkirchen ein akutstationäres Behandlungskonzept entwickelt, welches durch seine kombinierte Expertisen besticht

(Draheim et al., 2016; Hoefel et al., 2016). Ziele dieses Konzepts sind Information über die Erkrankung, Erlernen von *pacing* und Entspannungstechniken, Linderung der Symptome, Ernährungsberatung und psychosozialer Support. Das multimodale Konzept wurde in einer anderen Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe evaluiert (Manuskript in Vorbereitung).

4.8 Rückschlüsse aus der schulischen Versorgungssituation der Studienpopulation

Die schulische Funktion war die im PedsQL am meisten beeinträchtigte Dimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Frühere Studien zeigten, dass eine höhere Lebensqualität positiv mit Schulbesuch und Unterstützung durch Lehrkräfte, negativ mit verzögerter Schullaufbahn und Schulfehlzeiten von mehr als 50 % assoziiert war (Similä et al., 2020; Winger et al., 2015). Darüber hinaus ging aus der Rückmeldung junger Erwachsener hervor, dass ein Verbleib im Bildungssystem und damit die Möglichkeit, trotz Krankheit weiter die eigenen Ambitionen zu verfolgen, ein entscheidender Faktor für ihr Funktionieren als Erwachsene war (Rowe, 2019). In Europa, den Vereinigten Staaten, dem Vereinigten Königreich sowie Australien sind für ME/CFS unter anderem durch Produktivitätsausfälle massive finanzielle und ökonomische Einbußen mit erheblichem Schaden für die Volkswirtschaft beschrieben (Collin et al., 2011; Jason et al., 2008; Pheby et al., 2020a; Sunnquist et al., 2017; Zhao et al., 2023).

4.8.1 Schulfehltag als Indikator für Verbesserungsbedarf. In der eigenen Kohorte zeigte sich ein enormer Bedarf in Bezug auf die Verbesserung der Schulsituation. Trotz hohen Bildungsniveaus besuchte an TR keiner der Pilotpatienten regulär die Schule, darunter 27 % dauerhaft nicht seit Tonset. Der durchschnittliche Anteil von 35 % Fehltagen seit Tonset liegt im unteren Bereich publizierter Daten (Knight et al., 2018; Nijhof et al., 2011; Smith et al., 2003; van Geelen et al., 2010). Die eigenen Daten könnten allerdings das Ausmaß der Teilhabe noch überschätzen: Stundenweise Schulbesuche wurden nicht als Fehltag gewertet und Fehltag in Betreuungseinrichtungen als Kleinkind nicht berücksichtigt.

Im deutschen Schulrecht gibt es keinen Richtwert einer maximal zulässigen Anzahl der Schulfehltage. Werden die gemäß Arbeitsrecht zumutbaren 30 Fehltage pro Jahr als Vergleichswert herangezogen, so liegen die Pilotpatienten mit durchschnittlich 94 Fehltagen pro Jahr insgesamt deutlich über diesem Maximalwert, nur vier Patienten darunter. Zudem übersteigen die hier erhobenen Fehlzeiten den Durchschnittswert deutscher Arbeitnehmer von 19,9 Krankheitstagen im exemplarischen Jahr 2020 (Meyer et al., 2021). Als Anhaltspunkt für EBV-IM bedingten Fehltage wird auf die Arbeit von Koopmans et al. (2010) (*M* 73 Tage unter 15–24-Jährigen) verwiesen.

4.8.2 Konzepte für die Beschulung. Rowe (2019) betonen die Notwendigkeit schulischer Strukturen, welche sich flexibel auf krankheitsbedingte Bedürfnisse der Patienten einstellen. Auch wenn Bildung auf unkonventionellen Wegen geschieht, ermöglicht sie neben Wissensvermittlung auch ein Gefühl der sozialen Verbundenheit. Nur eine Minderheit der Pilotpatienten nahm an TR jedoch schulische Ersatzangebote wahr (13 % Hausunterricht, 7 % Webunterricht).

Die Zusammenarbeit zwischen medizinischem und schulischem Personal wurde bereits früher als hilfreich beschrieben (Clery, Linney, et al., 2022; Parslow et al., 2015; Similä, Rø, et al., 2021). Im Rahmen der Studie wurden alle Patienten an die Staatliche Schule für Kranke München e. V. angebunden oder der Kontakt zu lokalen Ansprechpersonen hergestellt. So konnten im persönlichen und telefonischen Austausch sowie mit Attesten gemäß den spezifischen Einschränkungen individuelle Lösungen gefunden werden. Außerdem wurden Vorlagen für in der klinischen Versorgung einsetzbare Formulare erarbeitet. Das von Rowe et al. (2017) publizierte Informationsblatt für Schulen diente als Grundlage für die erprobten Nachteilsausgleiche und individuell pädagogischen Maßnahmen. Dazu zählten stundenweise Eingliederung, Befreiung von Prüfungsleistungen, Pausen nach Bedarf oder die Teilnahme an Klassenfahrten aus psychosozialer Sicht mit der Option, anstrengende Programmpunkte auszulassen. Ein ähnliches Blatt ist von den CDC publiziert (CDC, 2018) und von der Elterninitiative für ME/CFS-krankte Kinder & Jugendliche e. V. adaptiert worden (Englbrecht & Behrends, 2020). Zukünftig sollten passende

Konzepte für Studium und Ausbildung ausgearbeitet und der Kontakt zu Behindertenbeauftragten der Universitäten, Hoch- und Berufsschulen gesucht werden.

Zusätzlich wurde die Option eines Schulroboters mit Schulen und Patientenfamilien diskutiert. Mit Hilfe eines Telekommunikationsroboters können Patienten von zu Hause aktiv am Schulunterricht teilnehmen. Es wurde recherchiert, dass dies im Konsens als eine sehr hilfreiche Option für Kinder und Jugendliche mit ME/CFS angesehen wird, die nicht oder ungenügend auf anderem Wege beschult werden können und ausreichend durch Licht und Geräusche belastbar sind (No Isolation, 2020). Problematisch bezüglich Hausunterrichts erwiesen sich die mangelnden Lehrerkapazitäten der Schulen, die örtliche Distanz einiger Patientenwohnorte zu den Heimatschulen sowie die tageszeitlichen Schwankungen und die fehlende Planbarkeit der körperlichen Verfassung der jungen ME/CFS-Patienten. Ungünstig für den Erhalt der sozialen Kontakte erschien allen Befragten das komplette Umstellen des Unterrichts auf eine Web-basierte Fernschule. Um der Einführung eines Schulroboters Vorschub zu leisten, wurde Kontakt mit der Stiftung Bildungspakt Bayern aufgenommen und erfolgreich deren Antrag auf Bewilligung des robotergestützten Schulunterrichts beim Kultusministerium unterstützt. Dabei galt es vor allem, das Recht des kranken Kindes über Bedenken zum Datenschutz zu stellen. Die medizinische Notwendigkeit des patienten- und situationsadaptierten Einsatzes sollte immer durch ein fachärztliches Attest begleitet bzw. bestätigt werden.

4.8.3 Aufklärung in Schulen. Wie wichtig die Aufklärung von schulischem Personal ist (Clery, Linney, et al., 2022; Similä, Nøst, et al., 2021), zeigte sich unter anderem darin, dass eine Abnahme der Leistungsfähigkeit als erster Hinweis der Erkrankung oft zunächst von Lehrern bemerkt wird (Rowe et al., 2017). Neben der Beratung und Erarbeitung individueller Konzepte für die Studienpatienten, konnten an zwei Münchner Schulen in den Klassen betroffener Pilotpatienten Aufklärungsbesuche realisiert werden. Patientenspezifische Strategien konnten jeweils in anschließenden Konferenzen mit Schul- und Klassenleitung, Schulpsychologie, Patient und dessen Familie besprochen werden.

Die durchweg positive Resonanz von allen Parteien bestärkte den Gedanken, die Grundidee der Schulbesuche zukünftig in einem eigenen Studienprojekt aufzugreifen und die patientenorientierten Maßnahmen durch eine genaue wissenschaftliche Evaluation auszuweiten. Erste Evaluationsbögen wurden bereits nach Recherche frei zugänglichen Evaluationsmaterials für Lehrerfortbildung, Lehrplan- und Schulentwicklung entworfen (siehe **Anhang F**) und sollten in Anlehnung an ein hämatoonkologisches Schulprojekt im Hause weiterentwickelt werden (<https://www.muenchen-klinik.de/krankenhaus/schwabing/kinderkliniken/kinderheilkunde-jugendmedizin/spenden-kinder-foerdereverein-kinderhilfe/spenden-kinder-kinderhilfe/schulprojekt-kinderklinik/>). Der Effekt der Maßnahmen auf Schulfehlzeiten und Lebensqualität sowie weitere Domänen der schulischen Funktion könnte in Anlehnung an die Arbeit von Knight et al. (2018) anhand spezifischer Fragebögen weiter aufgearbeitet werden (z. B. *The Child and Adolescent Scale of Participation* (Bedell, 2009; De Bock et al., 2019) oder *The Psychological Sense of School Membership* (Goodenow, 1993)).

4.9 Beurteilung der eingesetzten Messinstrumente im Überblick

Die Erfahrungen in dieser Pilotstudie könnten dazu beitragen, Modellprojekte für Versorgungs- und Rehabilitationsnetzwerken zu konzipieren.

4.9.1 Getrennte Befragung von Patienten und Eltern. Angesichts fehlender Biomarker kommt der sorgfältigen Eigen- und Fremdanamnese im Kontext von ME/CFS ein besonderer Stellenwert zu. Jones et al. (2004) zeigten, dass teils erhebliche Unterschiede in der Beschreibung der Krankheit durch betroffene Kinder und Jugendliche sowie deren Eltern bestehen. Dieser Eindruck bestätigte sich bei der Befragung der eigenen Patienten und legt grundsätzlich eine getrennte Befragung nahe. Jason et al. (2006) empfehlen zudem, möglichst Informationen von beiden Elternteilen, gegebenenfalls sogar von Großeltern, erweiterten Familienmitgliedern oder anderen Betreuungspersonen, miteinzubeziehen.

Eine besondere Rolle nehmen die Fragebögen zur Erhebung der Lebensqualität ein. Auch wenn die Wahrnehmung der kindlichen Lebensqualität durch die Eltern oft der ausschlaggebende Faktor für die

Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen ist (Varni et al., 2001), beschreibt das Konstrukt der Lebensqualität *per definitionem* die persönliche Wahrnehmung und Beurteilung des eigenen Lebens aus einer subjektiven Perspektive. Varni et al. (2007) zeigten, dass bereits Kinder im Alter von fünf Jahren ihre Lebensqualität zuverlässig und valide selbst angeben können, wenn altersgerechte Testinstrumente genutzt werden. Ellert et al. (2011) empfehlen daher, Lebensqualität-bezogene Informationen durch die Eltern als ergänzend zu betrachten.

4.9.2 Ausblick auf objektive Messinstrumente. Die Tatsache, dass die eingesetzten Fragebögen auf einer subjektiven Einschätzung beruhen, ist (mit Ausnahme derer zur Lebensqualität) als diagnostische Schwäche zu nennen. Solange keine etablierten, objektiven Diagnose- oder Aktivitätsmarker existieren, wird dies nur schwer zu korrigieren sein. Als erste Schritte werden derzeit z. B. Messungen der Handkraft mittels Dynamometer (nachlassende Kraft im Zeitverlauf als Ausdruck von PEM) (Jäkel et al., 2021; Nacul et al., 2018) und der arteriellen Gefäßsteifigkeit durchgeführt (ausbleibende Vasodilatation nach Training als möglicher Mit-Auslöser von PEM) (Bond et al., 2021). Daneben wird die Herzfrequenzvariabilität über Pulsuhren ermittelt. Diese ist bei vielen Betroffenen erniedrigt als Zeichen einer sympathischen Hyperaktivität bei autonomer Dysfunktion und mögliche Determinante der Schwere der Fatigue (Boissoneault et al., 2019; Boneva et al., 2007; Capdevila et al., 2021; Escorihuela et al., 2020; Fatt et al., 2020; Van Oosterwijck et al., 2021).

Der Einsatz von Aktivitätsmessern, z. B. zur Beurteilung der Krankheitsschwere, könnte in Zusammenschau mit weiteren Testgrößen wie kardiopulmonalen Belastungstests, z. B. zur Therapieevaluation, sinnvoll sein (Loiacono et al., 2020; Palombo et al., 2020; Rekeland et al., 2022; van Campen, Rowe, et al., 2020b; van Campen, Rowe & Visser, 2020). Studien an Erwachsenen fanden eine ineffiziente Ventilation und einen beeinträchtigten Sauerstoffverbrauch bei körperlicher Belastung, welche sich unter anderem in erniedrigten Atemfrequenzen und höheren Tidalvolumina bei erhöhter wahrgenommener Anstrengung, erniedrigtem Spitzen-Sauerstoffverbrauch und erniedrigter anaerober Schwelle äußerten (Cook et al., 2022 ; Jones et al., 2012; VanNess et al., 2007). Prinzipiell wäre die

Ergospirometrie zur Abklärung einer Belastungsintoleranz eine vielversprechende Methode, allerdings sind viele von ME/CFS Betroffene zu wenig belastbar für diese Untersuchung. Für sehr weniger belastbare Betroffene bieten sich der 6-Minuten-Gehtest oder der 1-Minuten-Sitz-Steh-Test als Belastungstests an. Sie finden aktuell Anwendung bei der Untersuchung von belastungsintoleranten Patienten mit Langzeitfolgen der COVID-19 (Long-COVID/Post-COVID-Syndrom) (Burnfield et al., 2022; Dvořáček et al., 2021; Eksombatchai et al., 2021; Núñez-Cortés et al., 2021). Grundsätzlich würde die Diagnostik der Belastungsintoleranz und PEM bei ME/CFS-Patienten von wiederholten Messungen im Kontext eines stationären Aufenthalts profitieren.

4.9.3 Bedeutung von Laboruntersuchungen. Laborbasisuntersuchungen sind bei der Abklärung chronischer Fatigue differenzialdiagnostisch wichtig, aber wegen der bei ME/CFS meist unauffälligen Werte diesbezüglich diagnostisch nicht zielführend (Kroenke et al., 1988; Lane et al., 1990; Rowe et al., 2017). Wie in der eigenen Kohorte kann z. B. bei unklaren Schmerzen die Abklärung eines Morbus Fabry¹⁶ oder bei auffälliger Tagesmüdigkeit einer Narkolepsie¹⁷ indiziert sein, welche sich beide im Kindesalter atypisch manifestieren können. Die von Rowe et al. (2017) beschriebene Labordiagnostik wurde zu einer praxisorientierten, gestuften Anleitung weiterentwickelt (siehe **Anhang E**). Zusätzlich zu den Blutproben wäre in zukünftigen Studienprotokollen auch die Sammlung von Stuhlproben zur Erforschung der Rolle des Mikrobioms zu wägen (du Preez et al., 2018; König et al., 2021; Newberry et al., 2018; Proal & Marshall, 2018).

¹⁶ Charakteristikum dieser lysosomalen Sphingolipidose sind periodisch auftretende, akrodistale Parästhesien in Form von brennenden Schmerzen. Grund hierfür ist die Akkumulation des Stoffwechselzwischenproduktes Globotriaosylceramid im Endothel von Gefäßen, Epithel von Organen und glatten Muskelzellen aufgrund eines Mangels des Enzyms α -Galactosidase A. Die Diagnose der sich, häufig im Kindes- bis Jugendalter, nach einem Infekt manifestierenden Erkrankung lässt sich durch Bestimmung der α -Galactosidase-Aktivität in Leukozyten oder im Plasma sichern (Ramaswami et al., 2006; Ries et al., 2003).

¹⁷ Hierbei kommt es nach Untergang Hypokretin-produzierender Neurone im Hypothalamus zu einer Dysregulation des Schlaf-Wach-Rhythmus. Zur Diagnosestellung ist eine Polysomnographie mit Multiplem-Schlaf-Latenz-Test sowie eine quantitative Hypokretin-Bestimmung im Liquor erforderlich. Wegweisend kann außerdem der Nachweis bestimmter HLA-Typen sein (HLA-DQB1*0602 bei 98 % der Narkolepsie-Typ-1-Patienten und 50 % der Narkolepsie-Typ-2-Patienten) (Ambrogetti & Olson, 1994; Droogleever Fortuyn et al., 2012; Dye et al., 2018; Postiglione et al., 2018).

4.9.4 Herausforderungen beim 10 Minuten-Stehtest. Im Rahmen der Pilotierung wurden einzelne Messungen im aktiven Stehen durchgeführt. Diese Methode ist in der Literatur des ME/CFS beschrieben (Garner & Baraniuk, 2019; Katz et al., 2012; Tanaka et al., 2002), passives Stehen erlaubt jedoch erfahrungsgemäß eine längere Stehdauer sowie geringere Aktivierung der Muskelpumpe und somit höhere Sensitivität für OI, inklusive PoTS. Ungenauigkeiten können sich darüber hinaus durch ungleiche Gehstrecken bis zum Anlehnen an der Wand (Aktivierung der Muskelpumpe) sowie abweichende Messmethoden (z. B. seltener als minütlich) ergeben. Etwaige Verzerrungen sollten zukünftig durch ein einheitliches Protokoll vermieden werden, welches den Wortlaut der Patientenanweisungen, Rahmenbedingungen der Untersuchung (Tageszeit, Raumtemperatur, Nüchternheit, Fußabstand von der Wand) und exakte Messzeitpunkte enthält. Ein solches Protokoll wurde in einer anderen Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe erarbeitet (Manuskript in Vorbereitung).

Zur Diagnose eines PoTS bei unter 18-Jährigen müssen OI-Symptome seit mindestens drei Monaten vorliegen (Fischer et al., 2018). Bisher wurden entsprechende Symptome teils im Rahmen der CCC und des SI abgedeckt. Das Zeitkriterium war damit prinzipiell gegeben, wurde aber nicht gesondert erfragt. Zukünftig sollten standardisiert auch Einzelheiten über die Art der Tachykardie, einschließlich Chronizität, Auslöser, modifizierende Faktoren, präsynkopale und synkopale Episoden sowie deren Auswirkungen auf tägliche Aktivitäten festgehalten werden (Sheldon et al., 2015). Wünschenswert wäre auch eine detaillierte Dokumentation der während und bis zu einer Woche nach dem Test auftretenden Symptome, um die Rolle von OI-Stress auf PEM weiter zu untersuchen (van Campen et al., 2020).

Die Diagnose PoTS wird altersabhängig gestellt, wenn es im Rahmen der Stehphase zu einem anhaltenden Anstieg der HF um $\geq 40/\text{min}$ (bei unter 19-Jährigen) bzw. $\geq 30/\text{min}$ oder auf $\geq 130/\text{min}$ (bei unter 14-Jährigen) bzw. $\geq 120/\text{min}$ kommt (Freeman et al., 2011; Singer et al., 2012). Die Beurteilung von „anhaltend“ unterliegt derzeit der ärztlichen Einschätzung, beim absoluten Anstieg genügt in der eigenen Untersuchung ein einzelner entsprechender Wert. In 44 % der Fälle wurde die Untersuchung an TR auf Wunsch des Patienten bei zunehmenden Beschwerden nach durchschnittlich sechs Minuten Stehen

abgebrochen. In der eigenen Untersuchung fand sich jedoch nur ein Patient mit Testdauer von weniger als fünf Minuten. Fünf Minuten wurden von Lee et al. (2020) als Mindestdauer dafür beschrieben, aussagekräftig hämodynamische Veränderungen zu detektieren. Eine zukünftige Fall-Kontroll-Studie zu PoTS bei 14–17-jährigen Mädchen mit und ohne ME/CFS wurde in einer anderen Promotionsarbeit in der Arbeitsgruppe durchgeführt und evaluierte unter anderem verschiedene Auswertungsmethoden (Manuskript in Vorbereitung). Die Ergebnisse der eigenen Pilotstudie sollten nach Erhalt der Ergebnisse dieser kontrollierten Studie nochmals kritisch re-evaluiert werden.

4.9.5 Weiterentwicklung eingesetzter Dokumentations- und Fragebögen. Für einen gezielten Informationsgewinn sowie zur Prozessvereinfachung sollten die in dieser Arbeit entwickelten klinischen Dokumentationsbögen optimiert werden. Wünschenswert wäre zum einen eine Anpassung der medizinischen Vorgeschichte, sodass eine genauere zeitliche Zuordnung von Ereignissen, Symptomen und Maßnahmen in die Phase vor und nach Tonset möglich wird, z. B. die Zuordnung der pathologischen Infektanfälligkeit und Immundysregulation. So beschrieben z. B. Apostolou et al. (2022, S. 1) im Kontext von COVID-19 ein „verändertes und chronisch erregtes antivirales Profil gegen latente Viren bei ME/CFS“. Zweitens sollte der Unterstützungsbedarf inklusive Pflegebedürftigkeit noch genauer und mit standardisierten Instrumenten erfragt werden, darunter die *International Classification of Functioning, Disability and Health* (ICF). Wie oben angedeutet erschien es auch ratsam, der Undulation des Krankheitsverlaufs durch Abfrage von minimalen und maximalen Werten in quantitativen Fragebögen Rechnung zu tragen. Bereits erwähnt wurde auch schon die Notwendigkeit, einzelne Fragebögen an eine altersgerechte Sprache und Lebenssituation anzupassen. Zudem sollte der Einsatz ergänzender Untersuchungen erwogen werden, darunter die autonome Dysfunktion, die sich neben PoTS auch in gestörter vasomotorischer, sekretomotorischer, gastrointestinaler, Blasen- und pupillomotorischer Funktion äußern (Rowe et al., 2017) und umfassend mit dem COMPASS-31 (Sletten et al., 2012) abgefragt werden kann. Um die verschiedenen Phänotypen noch genauer zu differenzieren (Słomko et al., 2020) kommen zahlreiche weitere Untersuchungen infrage wie z. B. der Schirmer-Test, quantitativ sensorische

Testungen, (Nor)Adrenalinpiegel, Hauptbiopsien, AK-Diagnostik (Loebel et al., 2016; Scheibenbogen et al., 2018; Sotzny et al., 2022; Wirth & Scheibenbogen, 2020; Yu et al., 2018), Schlaflaboruntersuchungen, Schlafanalysen mittels *Pittsburgh Sleep Quality Index* (Buysse et al., 1989), genauere PEM-Charakterisierung mittels DSQ-PEM (Cotler et al., 2018), Erhebung zu Komorbiditäten wie hEDS (Malfait et al., 2017) und eine Analyse psychosozialer Aspekte wie der wichtigen schulischen Funktionsfähigkeit (*The Child and Adolescent Scale of Participation* (Bedell, 2009; De Bock et al., 2019), *The Psychological Sense of School Membership* (Goodenow, 1993)).

4.10 Repräsentativität der Studienpopulation

Die Aussagekraft älterer Studien zu ME/CFS wurde zumeist durch eine heterogene Zusammensetzung der Studienpopulation eingeschränkt (Malato et al., 2023). Im Folgenden soll kritisch hinterfragt werden, inwiefern das eigene Ziel einer homogenen Studienpopulation erfüllt wurde. Insbesondere die Überlegungen zu psychiatrischen Differenzialdiagnosen haben über das Studienprotokoll hinaus Bedeutung für die klinische Versorgung.

4.10.1 Beurteilung anhand definierter Einschlusskriterien. Als Einschlusskriterium wurde ein Alter von 0 bis 25 Jahren definiert. Ziel war die klinische Phänotypisierung dieser Altersgruppe in Abgrenzung zu Erwachsenen, auch mit Blick auf Aspekte der medizinischen Transition der jungen Patienten in die Erwachsenenmedizin. Mit der Altersspanne der rekrutierten Pilotkohorte von 11 bis 17 Jahren hat sich erfreulicherweise eine altersmäßig relativ homogene Studiengruppe ergeben. Die Ergebnisse hätten durch die mehrheitliche Einbeziehung von Kleinkindern (erschwerte Diagnose, mangelnde Compliance, beschränkte Verfügbarkeit von Biomaterial und Eigenanamnese (Davies & Crawley, 2008)) oder älteren Erwachsenen verzerrt werden können. Sollten zukünftig vermehrt jüngere Patienten rekrutiert werden, sollte dies bei der Wahl der verwendeten Fragebögen gezielt berücksichtigt werden.

Zweitens wurden nur postinfektiöse Fälle betrachtet, welche rund 80 % aller pädiatrischen ME/CFS-Fälle ausmachen (Rowe, 2019). Bei zukünftigen Auswertungen könnten Laborbefunde aus der Phase des Krankheitsbeginns noch genauer berücksichtigt werden, was allerdings bei eingeschränkter Verfügbarkeit oft nicht einfach ist. Erfolgt z. B. die serologische Diagnostik erst bei Symptompersistenz ist oft keine eindeutige Zuordnung zu einer spezifischen Primärinfektion mehr möglich. Auch ob Änderungen im metabolischen Profil Auslöser oder Folge der Erkrankung waren, ist dann nicht mehr zuzuordnen. Frühere Arbeiten zum pädiatrischen sowie erwachsenen ME/CFS berichteten über serologische Sicherung nur in 25–35 % der Fälle mit anamnestisch infektiösem Trigger (Chu et al., 2019; Rowe, 2019). Ein genereller Ausschluss nicht serologisch gesicherter Infektionen ist somit nicht sinnvoll, wenn möglichst viele Infektions-getriggerte ME/CFS-Fälle untersucht werden sollen.

Weiterhin sollte bezüglich des Krankheitsbeginns zwischen akut, schleichend und episodisch unterschieden werden. Bei erwachsenen Patienten findet sich häufig nach akut Infektions-bedingter Zustandsverschlechterung ein allmählicher Übergang in eine konstante Erkrankung (Chu et al., 2019). Im pädiatrischen Bereich ist der schleichende Beginn vor allem für jüngere Kinder beschrieben (Rowe et al., 2017). Bell et al. (2001) gehen von bis zu über 75 % aller pädiatrischen Fälle aus. In der eigenen Studie zeigten 20 % einen schleichenden Prozess mit episodischen Prodromi. In einem adaptierten Studienprotokoll sollte gezielt das zeitliche Auftreten aller etwaigen Stressoren dokumentiert werden.

Bis zur Definition eindeutiger Biomarker sollten die weltweit am häufigsten verwandten PEM-basierten Diagnosekriterien weiterhin parallel evaluiert werden (siehe MBSQ) (Peo et al., 2024).

Weitere mögliche Quellen systematischer Verzerrungen müssen bei allen zukünftigen Studienprotokollen bedacht werden, so z. B. die Betreuung der Patienten im Rahmen der klinischen Versorgung, für welche im erwachsenen Bereich sozioökonomische Faktoren als Zugangshindernis beschrieben wurden (Froehlich et al., 2021; Jason et al., 2020). Durch Fortschritte im Bereich der Öffentlichkeitsarbeit sowie dem Ausbau von Versorgungszentren sollte dem bestmöglich entgegengewirkt werden. Dringend notwendig sind auch Studien unter Einbeziehung von schwer und sehr schwer

Betroffenen, die bisher wegen schwieriger Erreichbarkeit nur unzureichend untersucht wurden (Speight, 2020). Ihre Untersuchung und Betreuung erfordern besondere Maßnahmen, z. B. Haus- oder Heimbefuche.

4.10.2 Vergleich verschiedener Trigger. Weiterhin interessant bleibt der Vergleich verschiedener auslösender Trigger. So wurde z. B. für gastrointestinale Infektionserreger eine Assoziation mit einem höheren Schweregrad der PEM beschrieben (Ghali et al., 2020). Erregerspezifische molekulare Mimikry nach Infektion könnte evtl. zur Ausprägung unterschiedlicher ME/CFS-Phänotypen beitragen (Loebel et al., 2017; Sotzny et al., 2018). Gesicherte EBV-IM-Fälle und COVID-19-getriggerte Fälle wurden in anderen Promotionsarbeiten in der Arbeitsgruppe untersucht (Manuskripte in Vorbereitung).

Im Vergleich der eigenen Patienten mit wahrscheinlicher EBV-Erstinfektion als Trigger (27 %) mit den übrigen Infektions-getriggerten Patienten zeigten sich erstere tendenziell weniger stark betroffen. Über alle Beobachtungszeitpunkte gemittelt lag z. B. der durchschnittliche Schweregrad der vom CDW-R erfassten Symptome bei 13,8 (EBV) *versus* 13,7 (übrige Infekte), der Bell-Score bei 38,2 *versus* 30,0, der SI-Gesamtscore bei 78,3 *versus* 101,8. Die Daten zur Lebensqualität unterschieden sich deutlicher und das sowohl im SF-36 (KSK 32,1 *versus* 23,4; PSK 46,6 *versus* 43,8) als auch im PedsQL (KSK 48,9 *versus* 18,9; PSK 64,4 *versus* 51,7). Insgesamt ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse allerdings wegen der geringen Fallzahlen und der unterschiedlichen Krankheitsdauer bis TR (*M* 13 *versus* 58 Monate) eingeschränkt. Langfristig sollten verschiedene Subgruppen von ME/CFS nach PEM-basierter Diagnostik mit gesunden Kontrollkohorten und Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen verglichen werden.

4.10.3 Herausforderungen durch psychiatrische Differenzialdiagnosen. Frühere Arbeiten berichteten über eine erhöhte Prävalenz von Angstzuständen und Depressionen als Komorbidität junger Menschen mit ME/CFS, welche möglicherweise zur Gesamtmorbidität beitrüge (Bould et al., 2013; Crawley et al., 2009; Lievesley et al., 2014; Loades et al., 2020; Rowe, 2019; Smith et al., 2021). Diese Untersuchungen basieren allerdings nicht alle auf PEM-basierten Diagnosekriterien. Wie hoch der Anteil psychischer Komorbiditäten tatsächlich ist, bleibt somit noch abzuwarten.

Jason et al. (2006) und Reeves et al. (2003) plädierten dafür, Majordepression, Essstörungen und Substanzmissbrauch nicht als Ausschlussdiagnosen zu werten, wenn sie angemessen therapiert wurden. Eine geringere Spezifität kann im klinischen Kontext nützlich sein, um Patienten mit Komorbiditäten nicht der Diagnose ME/CFS und damit einer angemessenen Behandlung zu entziehen (Jason & Johnson, 2020). Im Rahmen von Forschung an größeren Kohorten erlaubt eine etwas geringere Spezifität bei der Patientenauswahl (z. B. durch Anwendung der IOM-Kriterien oder des CDW-R anstelle der CCC) möglicherweise interessante Subgruppenanalysen. In der eigenen Studie wurden Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen Diagnosen ausgeschlossen, um eine möglichst homogene Studienpopulation zu generieren.

Für die Pilotpatienten im Hause erfolgte eine Konsultation durch die Kollegen der Psychologie. Neben ausführlicher Beratung zu *coping*-Strategien wurden verschiedene psychologische Kinder- und Elternfragebögen evaluiert, darunter solche zu Depression, Intelligenz und Schulverweigerung: der *Youth Self-Report 11–18* (Achenbach & Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist, 1999), die *Child Behavior Checklist 4–18* (Achenbach et al., 1998) und die *Skalen zur Erfassung der Lern- und Leistungsmotivation-Schülerversion* (Spinath et al., 2012). Wichtig erscheint es, diese primär mit den Patienten selbst zu erheben und elterliche Informationen als ergänzend zu betrachten (Serafimova et al., 2021). Die Fragebögen wurden teilweise bereits in neue Studienprotokolle integriert. Problematisch bleibt, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine evidenzbasierte, PEM-adaptierte Therapie von komorbiden Ängsten und/oder Depressionen bei pädiatrischen ME/CFS-Patienten existiert (Clery, Royston, et al., 2022; Loades et al., 2016).

ME/CFS wirkt sich nicht nur auf die Lebensqualität der Patienten selbst, sondern auch die von Familienmitgliedern aus (Brittain et al., 2021). Generell sollten die Auswirkungen der ME/CFS-Erkrankung auf die gesamte Familiendynamik im Rahmen der für alle Patienten empfohlenen psychologischen Anbindung berücksichtigt werden. Ob problematische Familiendynamiken möglicherweise Fehldiagnosen von somatoformen Störungen begünstigen, wäre eine interessante Frage.

Daneben können sich psychiatrische Komorbiditäten auch sekundär als Folge der starken und komplexen Beeinträchtigungen durch ME/CFS entwickeln. Grundsätzlich ist die Diagnostik von ME/CFS und Komorbiditäten einfacher, wenn ärztliche Ansprechpersonen zur Verfügung stehen, die die gesamte Krankheitsgeschichte kennen.

Erhebungen zu PEM und PoTS können bei der Differenzierung von somatischen und somatoformen Störungen als Ursache der Symptome wegweisend sein (Rowe et al., 2017). Anhand einer Kontrollkohorte von Patienten mit psychiatrischen Erkrankungsbildern, darunter somatoformen Störungen, könnte zukünftig untersucht werden, in welchen weiteren Symptom/-komplexen der aktuell verfügbaren Diagnoseinstrumente sich psychiatrische Patienten von ME/CFS-Patienten besonders unterscheiden bzw. an welchen Stellen die Diagnosekriterien noch spezifischer werden müssen. Durch eine noch zuverlässigere Abgrenzung könnte falschen Diagnosen, falschen Therapien und einer Stigmatisierung sowie Folgeerkrankungen entgegengewirkt werden (Rowe et al., 2017).

4.11 Wesentliche Limitationen dieser Arbeit

Die wesentlichen Limitationen dieser Arbeit sind eine kleine Patientenzahl, ein relativ kurzer Beobachtungszeitraum, eine eingeschränkte Altersspanne, ein eingeschränktes Set an ME/CFS-Trigger und ein begrenztes Set an Untersuchungswerkzeugen.

Nichtsdestotrotz erlaubt die Analyse erstmals einen Blick auf die klinischen Phänotypen und die Versorgungssituation von Kindern und Jugendlichen mit ME/CFS in Deutschland. Aus den Ergebnissen ließen sich viele versorgungs- und forschungsrelevante Erkenntnisse ableiten, die das MRI Chronische Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) am Standort Schwabing in München bereits in weiteren Modellprojekten zur Versorgung und Erforschung von ME/CFS ein- und in innovative Maßnahmen umsetzt.

5. Ausblick

In der eigenen Arbeit wurden erstmals umfassende medizinische Daten von ME/CFS-erkrankten Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Deutschland erhoben. Diese ermöglichten eine bessere Phänotypisierung des klinischen Bildes in dieser Altersgruppe und lieferten die Grundlage für die Weiterentwicklung von diagnostischen Instrumenten für Klinik und Forschung.

Die exemplarisch erhobenen sozialen Daten machten den Bedarf eines Ausbaus der Versorgungsstrukturen in Deutschland deutlich. Auf lokaler Ebene wurde aufbauend auf der eigenen Pilotanalyse zwischenzeitlich mit dem MCFC deutschlandweit das erste spezialisierte Versorgungszentrum für Kinder, Jugendliche und sehr junge Erwachsene mit ME/CFS aufgebaut (<https://www.mri.tum.de/chronische-fatigue-centrum-fuer-junge-menschen-mcfc>). Mit der Gründung der Elterninitiative ME/CFS-krankte Kinder & Jugendliche München e. V. (<https://www.mecfs-kinder-muc.de>) wurde eine Organisation geschaffen, die nicht nur die psychosoziale Unterstützung von betroffenen Familien, sondern auch den Austausch von Erfahrungen im ambulanten und stationären Versorgungsbereich fördern soll. Des Weiteren fanden erste Fortbildungsveranstaltungen in pädiatrischen Qualitätszirkeln statt, die unter anderem im Rahmen dieser Arbeit vorbereitet worden waren.

Um auf nationaler Ebene Versorgungsstrukturen zu fördern, ist eine Ausweitung des Vortragsprogramms in weiteren deutschen Städten gemeinsam mit dem Team des CFC in Berlin sowie in enger Abstimmung mit weiteren Betroffenenorganisationen geplant. Aufbauend auf dem in dieser Arbeit etablierten Studienflyer und Plakat sind eine informative Webseite sowie weitere Flyer mit Aufklärungsmaterial über das Erkrankungsbild, seine Risiken sowie praxisnahen Empfehlungen für Ärzte, Schulen, Familien und Bezugspersonen in Arbeit. Langfristiges Ziel sollte eine nationale Aufklärungskampagne durch staatliche Einrichtungen sein.

Bei der sektorenübergreifenden, interdisziplinären und multiprofessionellen Arbeit mit den Pilotpatienten zeigte sich, dass das aktuell international verfügbare Wissen zur möglichen Pathogenese, klinischen Diagnostik, Behandlung und Prognose von ME/CFS sowie vermeidbarer Sekundärschäden

nicht zum ärztlichen Standardwissen gehört. Parallel zu den MUC-CFS-Studien wurde ME/CFS deshalb während der Studienlaufzeit erstmals in das pädiatrische Curriculum des Medizinstudiums an der TUM eingeführt. Zukünftig sollte das Thema in den Nationalen Kompetenzbasierten Lernzielkatalog Medizin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde aufgenommen werden.

Während sich die Bundesregierung am 23.08.2019 noch von einer Zuständigkeit für Ausbildung, Versorgung und Forschung des ME/CFS distanzierte (Bundesregierung, 2019), konnte zwischenzeitlich eine positive Entwicklung verzeichnet werden. Unter Beteiligung von MCFC und CFC fanden Anhörungen in Gremien der Landes- und Bundespolitik statt, z. B. im Ausschuss für Arbeit, Gesundheit und Soziales im Landtag Nordrhein-Westfalen (10.06.2021) sowie in parlamentarischen Fachgesprächen im Bundestag (07.03.2020 und 06.07.2022). Am 17.06.2020 verabschiedete das Europäische Parlament erstmals eine Resolution zu Fördermitteln für biomedizinische ME/CFS-Forschung (Europäisches Parlament, 2020) und am 24.11.2021 fand ME/CFS erstmals Eingang in den Koalitionsvertrag der Bundesregierung: „Zur weiteren Erforschung und Sicherstellung einer bedarfsgerechten Versorgung [...] für das chronische Fatigue-Syndrom (ME/CFS) schaffen wir ein deutschlandweites Netzwerk von Kompetenzzentren und interdisziplinären Ambulanzen“ (Sozialdemokratische Partei Deutschlands et al., 2021, S. 83).

Die eigene Studie soll unter einem aktualisierten Studienprotokoll bis zur Rekrutierung von 200 Patienten fortgeführt sowie die Pilotpatienten weiter im Längsschnitt beobachtet werden. Darüber hinaus wurde mit Unterstützung der Stiftung Menschen für Kinder e. V. die Etablierung einer digitalen Datenbank für ein lokales ME/CFS-Register begonnen und diese Vorarbeit mit Unterstützung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zu einem ME/CFS-Register mit Bioprobenbank ausgebaut (<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/ministerium/ressortforschung/handlungsfelder/gesundheitsversorgung/mecfs>). Zukünftige Analysen dieser medizinischen Daten und Bioproben sollen zur Aufklärung der Pathogenese, verbesserten Diagnostik, wirksamen Therapie und Prävention des ME/CFS beitragen.

Zusammenfassung

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) ist eine häufige, komplexe, chronische Erkrankung mit den Leitsymptomen einer erheblichen Erschöpfung und post-exertionellen Malaise (PEM), die sich meist nach einer Infektionserkrankung manifestiert. International sind nur wenige Daten zu ME/CFS bei Kindern und Jugendlichen publiziert. Ziel dieser Arbeit war es, erstmals in Deutschland eine monozentrische Beobachtungsstudie mit Bioprobensammlung für Kinder und Jugendliche mit ME/CFS (MUC-pedCFS) zu implementieren, Ursachen, Ausmaß und Folgen der Erkrankung zu charakterisieren sowie daraus Strategien abzuleiten, mit denen die Versorgungssituation betroffener Patienten in Deutschland verbessert und die Erkrankung weiter erforscht werden kann. Hierfür wurden verschiedene Studiendokumente entwickelt und über neun Monate aus Deutschland eine Pilotkohorte von 15 Patienten mit postinfektiösem, nicht eindeutig durch Epstein-Barr-Virus (EBV) getriggertes ME/CFS rekrutiert, die die Kanadischen Konsensuskriterien (CCC) (10/15, 67 %) und/oder die Kriterien des *clinical diagnostic sheet* von Rowe und Kollegen (CDW-R) (12/15, 80 %) erfüllte. Erhoben und ausgewertet wurden deren medizinische Vorgeschichte, zahlreiche Aspekte der aktuellen Erkrankung sowie der Krankheitsverlauf über einen Zeitraum von einem Jahr. 9/15 Patienten (60 %) waren männlich und 6/15 (40 %) weiblich. Das Durchschnittsalter lag am Krankheitsbeginn bei 10,8 (1–16) Jahren und zum Zeitpunkt der Rekrutierung bei 14,6 (11–17) Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer bis zur Rekrutierung betrug 31 (4–123) Monate. 4/15 Fälle (27 %) waren wahrscheinlich mit einer initialen EBV-Primärinfektion assoziiert. Weitere 7/15 (46 %) und 4/15 (27 %) wurden durch eine Infektionserkrankung mit bekanntem bzw. unbekanntem Erreger ausgelöst. Bei 4/15 Patienten (27 %) gab es einen weiteren Fall von ME/CFS in der Familie. Der durchschnittliche Grad der Funktionseinschränkung lag gemäß *Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale* (Bell-Score) bei 30/100 (20–80), das Ausmaß der Fatigue gemäß *Chalder Fatigue Scale* (CFQ) bei 8,0/11 (4–11) sowie die körperliche und psychosoziale Lebensqualität gemäß *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) bei 26,3/100 (16,4–42,8) und 44,2/100 (31,1–58,9) bzw. gemäß *Pediatric Quality of Life*

Inventory (PedsQL) bei 28,9/100 (0,0–90,6) und 54,7/100 (37,0–91,7). Die häufigsten Symptome waren PEM, Stressintoleranz, Gedächtnisschwierigkeiten, Konzentrationsprobleme, mentale Erschöpfbarkeit, Schwindel beim Aufstehen, Temperaturempfindlichkeit und Niedergeschlagenheit. Die durchschnittliche gesamte Symptomlast lag gemessen mittels *Symptom Inventory* (SI) bei 90,8/304 (25,0–157,0) ($n = 14$). Bei 7/9 Patienten (78 %) wurde im 10 Minuten-Stehetest ein posturales (orthostatisches) Tachykardie-Syndrom (PoTS) diagnostiziert, bei 1/9 (11 %) eine orthostatische Intoleranz. Von 13/15 Patienten (87 %) konnten vollständige Verlaufsdaten erhoben werden. Das beobachtete klinische Bild änderte sich im Krankheitsverlauf wenig, nur ein Patient erfüllte nach sechs (1/15, 7 %) bzw. zwölf Monaten (1/13, 8 %) nicht mehr die CCC und/oder die Kriterien des CDW-R. Bis zur Diagnosestellung waren trotz durchschnittlich sieben (2–15) behandelnder Ärzte und sechs (2–13) konsultierter Fachrichtungen bis zur Rekrutierung durchschnittlich 19 (1–126) Monate vergangen ($n = 13$). Der durchschnittliche Anteil der Schulfehlzeiten bezogen auf die regulären Schultage bis zur Rekrutierung betrug 35 (6–100) % und 3/15 Patienten (20 %) nahmen Haus- oder digitalen Distanzunterricht wahr. Pädiatrische Patienten mit ME/CFS zeigten sich somit medizinisch unterversorgt. Erste Konzeptvorschläge für den Ausbau multidisziplinärer akuter Versorgungs- und Rehabilitationszentren, weiterer Forschungsprojekte, Aus- und Weiterbildung medizinischen Fachpersonals sowie die Aufklärung von Schulen, Ausbildungsstätten, Politik und Öffentlichkeit wurden erarbeitet und bedürfen langfristig einer staatlichen Förderung. Die Bioproben sollen zukünftige Analysen bezüglich des Genoms, Proteoms und Metaboloms erlauben und somit zur Entwicklung einer zuverlässigen Diagnostik sowie wirksamen Therapie, Verlaufskontrolle und Prävention des ME/CFS beitragen.

Literaturverzeichnis

- Abrahams, A., Hallows, N. & French, H. (1919). A further investigation into influenzo-pneumococcal and influenzo-streptococcal septicaemia: Epidemic influenzal „pneumonia“ of highly fatal type and its relation to „purulent bronchitis.“. *The Lancet*, 193(4975), 1-11. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)22115-1](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)22115-1)
- Achenbach, T. M. & Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist. (1999). *Fragebogen für Jugendliche. Deutsche Bearbeitung des Youth Self-Report (YSR) der Child Behavior Checklist* (2. Aufl.). KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.
- Achenbach, T. M., Kinnen, C., Plücker, J., Arbeitsgruppe Deutsche Child Behavior Checklist & Döpfner, M. (1998). *Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen. Deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist CBCL/4-18* (2. Aufl.). KJFD, Arbeitsgruppe Kinder-, Jugend- und Familiendiagnostik.
- Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, S., Lewthwaite, P., Salawu, A., Eyre, L., Breen, A., O'Connor, R., Jones, A. & Sivan, M. (2020). Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 52(5), jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
- Ahn, S. H., Kim, J. L., Kim, J. R., Lee, S. H., Yim, H. W., Jeong, H., Chae, J. H., Park, H. Y., Lee, J. J. & Lee, H. (2021). Association between chronic fatigue syndrome and suicidality among survivors of Middle East respiratory syndrome over a 2-year follow-up period. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.029>
- Albright, F., Light, K. C., Light, A. R., Bateman, L. & Cannon-Albright, L. A. (2011). Evidence for a heritable predisposition to chronic fatigue syndrome. *BMC Neurology*, 11, 62. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-62>
- Ambrogetti, A. & Olson, L. G. (1994). Consideration of narcolepsy in the differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *The Medical Journal of Australia*, 160(7), 426-429. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.1994.tb138269.x>
- Anderson, E., Parslow, R. M., Hollingworth, W., Mills, N., Beasant, L., Gaunt, D., Metcalfe, C., Kessler, D., Macleod, J., Pywell, S., Pitts, K., Price, S., Stallard, P., Knoop, H., van de Putte, E. M., Nijhof, S. L., Bleijenberg, G. & Crawley, E. M. (2020). Recruiting adolescents with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis to internet-delivered therapy: Internal pilot within a randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 22(8), e17768. <https://doi.org/10.2196/17768>
- Apostolou, E., Rizwan, M., Moustardas, P., Sjögren, P., Bertilson, B. C., Bragée, B., Polo, O. & Rosén, A. (2022). Saliva antibody-fingerprint of reactivated latent viruses after mild/asymptomatic COVID-19 is unique in patients with myalgic-encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Immunology*, 13, 949787. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.949787>
- Appel, S., Chapman, J. & Shoenfeld, Y. (2007). Infection and vaccination in chronic fatigue syndrome: Myth or reality? *Autoimmunity*, 40(1), 48-53. <https://doi.org/10.1080/08916930701197273>
- Arnold, A. C., Ng, J. & Raj, S. R. (2018). Postural tachycardia syndrome – Diagnosis, physiology, and prognosis. *Autonomic Neuroscience*, 215, 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.02.005>
- Aslakson, E., Vollmer-Conna, U., Reeves, W. C. & White, P. D. (2009). Replication of an empirical approach to delineate the heterogeneity of chronic unexplained fatigue. *Population Health Metrics*, 7, 17. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-7-17>
- Bakken, I. J., Tveito, K., Gunnes, N., Ghaderi, S., Stoltenberg, C., Trogstad, L., Haberg, S. E. & Magnus, P. (2014). Two age peaks in the incidence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A population-based registry study from Norway 2008-2012. *BMC Medicine*, 12, 167. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0167-5>
- Balinas, C., Eaton-Fitch, N., Maksoud, R., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2021). Impact of life stressors on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptoms: An Australian longitudinal study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(20), 10614. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010614>
- Balinas, C., Nguyen, T., Johnston, S., Smith, P., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2018). Investigation of mast cell toll-like receptor 3 in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and systemic mastocytosis using the novel application of autoMACS magnetic separation and flow cytometry. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 36(4), 257-264. <https://doi.org/10.12932/ap-200517-0086>
- Bansal, A. S., Bradley, A. S., Bishop, K. N., Kiani-Alikhan, S. & Ford, B. (2012). Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain, Behavior, and Immunity*, 26(1), 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.06.016>
- Barah, F., Whiteside, S., Batista, S. & Morris, J. (2014). Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: A systematic review. *Reviews in Medical Virology*, 24(3), 154-168. <https://doi.org/10.1002/rmv.1782>
- Barron, D. F., Cohen, B. A., Geraghty, M. T., Violand, R. & Rowe, P. C. (2002). Joint hypermobility is more common in children with chronic fatigue syndrome than in healthy controls. *The Journal of Pediatrics*, 141(3), 421-425. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127496>
- Bateman, L., Darakjy, S., Klimas, N. G., Peterson, D. L., Levine, S. M., Allen, A., Carlson, S. A., Balbin, E., Gottschalk, G. C. & March, D. (2015). Chronic fatigue syndrome and co-morbid and consequent conditions: Evidence from a multi-site clinical epidemiology study. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 3(1), 1-15. <https://doi.org/10.1080/21641846.2014.978109>

- Baum, E., Lindner, N., Andreas, S., Behrends, U., Scheibenbogen, C., Christmann, T., Horneber, M., Klassen, O., Geisler, P. & Maisel, P. (2022). *Müdigkeit*. https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-002l_S3_Muedigkeit_2023-01_01.pdf
- Bedell, G. (2009). Further validation of the Child and Adolescent Scale of Participation (CASP). *Developmental Neurorehabilitation*, 12(5), 342-351. <https://doi.org/10.3109/17518420903087277>
- Bedree, H., Sunnquist, M. & Jason, L. A. (2019). The DePaul Symptom Questionnaire-2: A validation study. *Fatigue*, 7(3), 166-179. <https://doi.org/10.1080/21641846.2019.1653471>
- Bell, D. S. (1994). *The doctor's guide to chronic fatigue syndrome: Understanding, treating, and living with CFIDS*. Addison-Wesley Publishing Company.
- Bell, D. S. (1995a). Chronic fatigue syndrome in children. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 1(1), 9-33. https://doi.org/10.1300/J092v01n01_03
- Bell, D. S. (1995b). Diagnosis of chronic fatigue syndrome in children and adolescents. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 1(3-4), 29-36. https://doi.org/10.1300/J092v01n03_05
- Bell, D. S., Jordan, K. M. & Robinson, M. (2001). Thirteen-year follow-up of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*, 107(5), 994-998. <https://doi.org/10.1542/peds.107.5.994>
- Bell, K. M., Cookfair, D., Bell, D. S., Reese, P. & Cooper, L. (1991). Risk factors associated with chronic fatigue syndrome in a cluster of pediatric cases. *Reviews of Infectious Diseases*, 13(1), 32-38. https://doi.org/10.1093/clinids/13.supplement_1.s32
- Bergner, M., Bobbitt, R. A., Carter, W. B. & Gilson, B. S. (1981). The Sickness Impact Profile: Development and final revision of a health status measure. *Medical Care*, 19(8), 787-805. <https://doi.org/10.1097/00005650-198108000-00001>
- Bested, A. C. & Marshall, L. M. (2015). Review of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Reviews on Environmental Health*, 30(4), 223-249. <https://doi.org/10.1515/reveh-2015-0026>
- Bjorklund, G., Dadar, M., Pen, J. J., Chirumbolo, S. & Aaseth, J. (2019). Chronic fatigue syndrome (CFS): Suggestions for a nutritional treatment in the therapeutic approach. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 1000-1007. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.076>
- Blomberg, J., Rizwan, M., Böhlin-Wiener, A., Elfaitouri, A., Julin, P., Zachrisson, O., Rosén, A. & Gottfries, C. G. (2019). Antibodies to human herpesviruses in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Frontiers in Immunology*, 10, 1946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01946>
- Boissoneault, J., Letzen, J., Robinson, M. & Staud, R. (2019). Cerebral blood flow and heart rate variability predict fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain Imaging and Behavior*, 13(3), 789-797. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9897-x>
- Bond, J., Nielsen, T. & Hodges, L. (2021). 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*, 18(5), 2366. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052366>
- Boneva, R. S., Decker, M. J., Maloney, E. M., Lin, J. M., Jones, J. F., Helgason, H. G., Heim, C. M., Rye, D. B. & Reeves, W. C. (2007). Higher heart rate and reduced heart rate variability persist during sleep in chronic fatigue syndrome: A population-based study. *Autonomic Neuroscience*, 137(1-2), 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2007.08.002>
- Bould, H., Collin, S. M., Lewis, G., Rimes, K. & Crawley, E. M. (2013). Depression in paediatric chronic fatigue syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 98(6), 425-428. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-303396>
- Bowen, J. M., Pheby, D. F. H., Charlett, A. & McNulty, C. (2005). Chronic fatigue syndrome: A survey of GPs' attitudes and knowledge. *Family Practice*, 22(4), 389-393. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmi019>
- Brigden, A., Barnett, J., Parslow, R. M., Beasant, L. & Crawley, E. M. (2018). Using the internet to cope with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in adolescence: A qualitative study. *BMJ Paediatrics Open*, 2(1), e000299. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000299>
- Brigden, A., Parslow, R. M., Gaunt, D., Collin, S. M., Jones, A. M. & Crawley, E. M. (2018). Defining the minimally clinically important difference of the SF-36 physical function subscale for paediatric CFS/ME: Triangulation using three different methods. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 202. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1028-2>
Correction veröffentlicht 2023, *Health and Quality of Life Outcomes*, 21(1), 16. <https://doi.org/10.1186/s12955-022-02078-7>
- Brittain, E., Muirhead, N., Finlay, A. Y. & Vyas, J. (2021). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Major impact on lives of both patients and family members. *Medicina*, 57(1), 43. <https://doi.org/10.3390/medicina57010043>
- Broughton, J., Harris, S., Beasant, L., Crawley, E. M. & Collin, S. M. (2017). Adult patients' experiences of NHS specialist services for chronic fatigue syndrome (CFS/ME): a qualitative study in England. *BMC Health Services Research*, 17(1), 384. <https://doi.org/10.1186/s12913-017-2337-6>
- Buchwald, D., Herrell, R., Ashton, S., Belcourt, M., Schmalings, K. B., Sullivan, P., Neale, M. & Goldberg, J. E. (2001). A twin study of chronic fatigue. *Psychosomatic Medicine*, 63(6), 936-943. <https://doi.org/10.1097/00006842-200111000-00012>

- Bundesregierung. (2019). *Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Maria Klein-Schmeink, Dr. Kirsten Kappert-Gonther, Kordula Schulz-Asche, weiterer Abgeordneter und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN – Drucksache 19/12204 – Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Aktuelle Situation in Versorgung und Forschung*. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/126/1912632.pdf>
- Burnfield, J., Votto, J., Hays, A., Stuart, M., Lewis, L., Prettyman, E. & Makam, A. (2022). Six minute walk test changes during long-term acute care hospital rehabilitation for patients post COVID-19. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 103(3), e13-e14. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.01.036>
- Buyse, D. J., Reynolds, C. F., 3rd, Monk, T. H., Berman, S. R. & Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*, 28(2), 193-213. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4)
- Caligiuri, M., Murray, C., Buchwald, D. S., Levine, H., Cheney, P., Peterson, D. L., Komaroff, A. L. & Ritz, J. (1987). Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Immunology*, 139(10), 3306-3313. <https://doi.org/https://doi.org/10.4049/jimmunol.139.10.3306>
- Campagnolo, N., Johnston, S., Collatz, A., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2017). Dietary and nutrition interventions for the therapeutic treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A systematic review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, 30(3), 247-259. <https://doi.org/10.1111/jhn.12435>
- Canadian Institutes of Health Research. (22.08.2019). *Government of Canada invests \$1.4M in biomedical research to improve the quality of life of people living with myalgic encephalomyelitis*. <https://www.canada.ca/en/institutes-health-research/news/2019/08/government-of-canada-invests-14m-in-biomedical-research-to-improve-the-quality-of-life-of-people-living-with-myalgic-encephalomyelitis.html> (abgerufen am 25.10.2022)
- Capdevila, L., Castro-Marrero, J., Alegre-Martin, J., Ramos-Castro, J. & Escorihuela, R. M. (2021). Analysis of gender differences in HRV of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome using mobile-health technology. *Sensors*, 21(11), 3746. <https://doi.org/10.3390/s21113746>
- Carlo-Stella, N., Badulli, C., De Silvestri, A., Bazzichi, L., Martinetti, M., Lorusso, L., Bombardieri, S., Salvaneschi, L. & Cuccia, M. (2006). A first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: Positive association of TNF-857 and IFN γ 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol*, 24(2), 179-182.
- Carruthers, B. M., Jain, A. K., De Meirleir, K. L., Peterson, D. L., Klimas, N. G., Lerner, A. M., Bested, A. C., Flor-Henry, P., Joshi, P., Powles, A. C. P., Sherkey, J. A. & van de Sande, M. I. (2003). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 11(1), 7-115. https://doi.org/10.1300/J092v11n01_02
- Carruthers, B. M., van de Sande, M. I., De Meirleir, K. L., Klimas, N. G., Broderick, G., Mitchell, T., Staines, D. R., Powles, A. C. P., Speight, N., Vallings, R., Bateman, L., Baumgarten-Austrheim, B., Bell, D. S., Carlo-Stella, N., Chia, J. K., Darragh, A., Jo, D., Lewis, D., Light, A. R., . . . Stevens, S. R. (2011). Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *Journal of Internal Medicine*, 270(4), 327-338. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x>
- Carter, B. D. & Marshall, G. S. (1995). New developments: Diagnosis and management of chronic fatigue in children and adolescents. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 25(9), 281-293. [https://doi.org/10.1016/s0045-9380\(06\)80057-5](https://doi.org/10.1016/s0045-9380(06)80057-5)
- Casson, S., Jones, M. D., Cassar, J., Kwai, N., Lloyd, A. R., Barry, B. K. & Sandler, C. X. (2022). The effectiveness of activity pacing interventions for people with chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Disability and Rehabilitation*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2135776>
- Castro-Marrero, J., Zaragoza, M. C., Domingo, J. C., Martinez-Martinez, A., Alegre-Martin, J. & von Schacky, C. (2018). Low omega-3 index and polyunsaturated fatty acid status in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, 139, 20-24. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2018.11.006>
- Centers for Disease Control and Prevention (2018). *Helping students who have myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Fact sheet for education professionals*. <https://www.cdc.gov/me-cfs/pdfs/me-cfs-children-educators.pdf>
- Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D. & Wallace, E. P. (1993). Development of a fatigue scale. *Journal of Psychosomatic Research*, 37(2), 147-153. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(93\)90081-p](https://doi.org/10.1016/0022-3999(93)90081-p)
- Chang, C. M., Warren, J. L. & Engels, E. A. (2012). Chronic fatigue syndrome and subsequent risk of cancer among elderly US adults. *Cancer*, 118(23), 5929-5936. <https://doi.org/10.1002/cncr.27612>
- Chapenko, S., Krumina, A., Logina, I., Rasa, S., Chistjakovs, M., Sultanova, A., Viksna, L. & Murovska, M. (2012). Association of active human herpesvirus-6, -7 and parvovirus B19 infection with clinical outcomes in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Advances in Virology*, 2012, 205085. <https://doi.org/10.1155/2012/205085>
- Chu, L., Elliott, M., Stein, E. & Jason, L. A. (2021). Identifying and managing suicidality in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Healthcare*, 9(6), 629. <https://doi.org/10.3390/healthcare9060629>
- Chu, L., Valencia, I. J., Garvert, D. W. & Montoya, J. G. (2019). Onset patterns and course of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 12. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00012>

- Clayton, E. W. (2015). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An IOM report on redefining an illness. *JAMA*, *313*(11), 1101-1102. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.1346>
- Clark, K., Del Fante, P. & Beilby, J. (2006). *Myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome longitudinal outcomes: Pilot study report*. https://sacfs.asn.au/download/me_cfs_pilot_study_report.pdf
- Clery, P., Linney, C., Parslow, R., Starbuck, J., Laffan, A., Leveret, J. & Crawley, E. (2022). The importance of school in the management of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Issues identified by adolescents and their families. *Health & Social Care in the Community*, *30*(6), e5234-e5244. <https://doi.org/10.1111/hsc.13942>
- Clery, P., Royston, A., Driver, K., Bailey, J., Crawley, E. & Loades, M. E. (2022). What treatments work for anxiety and depression in children and adolescents with chronic fatigue syndrome? An updated systematic review. *BMJ Open*, *12*(1), e051358. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051358>
- Cliff, J. M., King, E. C., Lee, J. S., Sepúlveda, N., Wolf, A. S., Kingdon, C. C., Bowman, E., Dockrell, H. M., Nacul, L. C., Lacerda, E. M. & Riley, E. M. (2019). Cellular immune function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Frontiers in Immunology*, *10*, 796. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00796>
- Collin, S. M., Crawley, E. M., May, M. T., Sterne, J. A. C. & Hollingworth, W. (2011). The impact of CFS/ME on employment and productivity in the UK: A cross-sectional study based on the CFS/ME national outcomes database. *BMC Health Services Research*, *11*, 217. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-217>
- Collin, S. M., Nikolaus, S., Heron, J., Knoop, H., White, P. D. & Crawley, E. (2016). Chronic fatigue syndrome (CFS) symptom-based phenotypes in two clinical cohorts of adult patients in the UK and the Netherlands. *Journal of Psychosomatic Research*, *81*, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.12.006>
Corrigendum veröffentlicht 2023, *Journal of Psychosomatic Research*, *168*, 111324. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2023.111324>
- Collin, S. M., Nuevo, R., van de Putte, E. M., Nijhof, S. L. & Crawley, E. M. (2015). Chronic fatigue syndrome (CFS) or myalgic encephalomyelitis (ME) is different in children compared to in adults: A study of UK and Dutch clinical cohorts. *BMJ Open*, *5*(10), e008830. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008830>
Correction veröffentlicht 2019, *BMJ Open*, *9*(11), e008830corr008831. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008830corr1>
- Conroy, K. E., Islam, M. F. & Jason, L. A. (2022). Evaluating case diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Toward an empirical case definition. *Disability and Rehabilitation*, 1-8. <https://doi.org/10.1080/09638288.2022.2043462>
- Cook, D. B., VanRiper, S., Dougherty, R. J., Lindheimer, J. B., Falvo, M. J., Chen, Y. D., Lin, J. S. & Unger, E. R. (2022). Cardiopulmonary, metabolic, and perceptual responses during exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A multi-site clinical assessment of ME/CFS (MCAM) sub-study. *PLoS One*, *17*(3), e0265315. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265315>
- Cotler, J., Holtzman, C., Dudun, C. & Jason, L. A. (2018). A brief questionnaire to assess post-exertional malaise. *Diagnostics*, *8*(3), 66. <https://doi.org/10.3390/diagnostics8030066>
- Cox, B. S., Alharshawi, K., Mena-Palomo, I., Lafuse, W. P. & Ariza, M. E. (2022). EBV/HHV-6A dUTPases contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic-fatigue-syndrome pathophysiology by enhancing TFH cell differentiation and extrafollicular activities. *JCI Insight*, *7*(11), e158193. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.158193>
- Crawley, E. M., Emond, A. M. & Sterne, J. A. C. (2011). Unidentified chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is a major cause of school absence: Surveillance outcomes from school-based clinics. *BMJ Open*, *1*(2), e000252. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000252>
Correction veröffentlicht 2019, *BMJ Open*, *9*(11), e000252corr000251. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000252corr1>
- Crawley, E. M., Gaunt, D. M., Garfield, K., Hollingworth, W., Sterne, J. A. C., Beasant, L., Collin, S. M., Mills, N. & Montgomery, A. A. (2018). Clinical and cost-effectiveness of the Lightning Process in addition to specialist medical care for paediatric chronic fatigue syndrome: Randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*, *103*(2), 155-164. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313375>
Notice of correction and clarification veröffentlicht 2019, *Archives of Disease in Childhood*, *104*(10), e4. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-313375corr1>
- Crawley, E. M., Hunt, L. & Stallard, P. (2009). Anxiety in children with CFS/ME. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *18*(11), 683-689. <https://doi.org/10.1007/s00787-009-0029-4>
- Crawley, E. M., Mills, N., Beasant, L., Johnson, D., Collin, S. M., Deans, Z., White, K. & Montgomery, A. A. (2013). The feasibility and acceptability of conducting a trial of specialist medical care and the Lightning Process in children with chronic fatigue syndrome: Feasibility randomized controlled trial (SMILE study). *Trials*, *14*, 415. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-415>
- Crawley, E. M. & Sterne, J. A. C. (2009). Association between school absence and physical function in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy. *Archives of Disease in Childhood*, *94*(10), 752-756. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.143537>
Correction veröffentlicht 2022, *Archives of Disease in Childhood*, *107*(12), e34. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.143537.corr1>

- Cullinan, J., Pheby, D. F. H., Araja, D., Berkis, U., Brenna, E., de Korwin, J. D., Gitto, L., Hughes, D. A., Hunter, R. M., Trepel, D. & Wang-Steverding, X. (2021). Perceptions of European ME/CFS experts concerning knowledge and understanding of ME/CFS among primary care physicians in Europe: A report from the European ME/CFS research network (EUROMENE). *Medicina*, 57(3), 208. <https://doi.org/10.3390/medicina57030208>
- Das, S., Taylor, K., Kozubek, J., Sardell, J. & Gardner, S. (2022). Genetic risk factors for ME/CFS identified using combinatorial analysis. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 598. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03815-8>
- Davies, S. & Crawley, E. M. (2008). Chronic fatigue syndrome in children aged 11 years old and younger. *Archives of Disease in Childhood*, 93(5), 419-421. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126649>
- De Becker, P., McGregor, N. & De Meirleir, K. L. (2001). A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Internal Medicine*, 250(3), 234-240. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2001.00890.x>
- De Bock, F., Bosle, C., Graef, C., Oepen, J., Philippi, H. & Urschitz, M. S. (2019). Measuring social participation in children with chronic health conditions: Validation and reference values of the Child and Adolescent Scale of Participation (CASP) in the German context. *BMC Pediatrics*, 19(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1495-6>
- Deale, A., Chalder, T. & Wessely, S. (1998). Illness beliefs and treatment outcome in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 45(1), 77-83. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(98\)00021-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-3999(98)00021-X)
- Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V. (02.12.2021). *Sieg für die Wissenschaft – neue britische ME/CFS-Leitlinie: Nach dreijähriger Prüfung der Evidenz Paradigmenwechsel für die Behandlung und Erforschung von ME/CFS*. <https://www.mecfs.de/nice-leitlinie/> (abgerufen am 25.10.2022)
- Deutsche Gesellschaft für ME/CFS e. V. (24.02.2022). *Aktionsplan für ME/CFS und das Post-COVID-Syndrom: Koordination, Forschungsförderung, Versorgung und Aufklärung*. <https://www.mecfs.de/aktionsplan/> (abgerufen am 25.10.2022)
- Deutsches Zentrum für Infektionsforschung. (30.11.2016). *Epstein-Barr-Virus: Von harmlos bis folgeschwer*. <https://www.dzif.de/de/epstein-barr-virus-von-harmlos-bis-folgeschwer> (abgerufen am 27.01.2023)
- Dowsett, E. G. & Colby, J. (1997). Long-term sickness absence due to ME/CFS in UK schools. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 3(2), 29-42. https://doi.org/10.1300/J092v03n02_04
- Draheim, N., Hoefel, L., Schnoebel-Mueller, E. & Haas, J.-P. (2016). Das komplexe regionale Schmerzsyndrom (CRPS) bei Kindern und Jugendlichen. *Aktuelle Rheumatologie*, 41, 316-325. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105742>
- Droogleever Fortuyn, H. A., Fronczek, R., Smitshoek, M., Overeem, S., Lappenschaar, M., Kalkman, J., Renier, W., Buitelaar, J., Lammers, G. J. & Bleijenberg, G. (2012). Severe fatigue in narcolepsy with cataplexy. *Journal of Sleep Research*, 21(2), 163-169. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2011.00943.x>
- du Preez, S., Corbitt, M., Cabanas, H., Eaton, N., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2018). A systematic review of enteric dysbiosis in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Systematic Reviews*, 7(1), 241. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0909-0>
- Dvořáček, M., Horová, P., Michalcíková, T., Krsáková, Z. & Neumannová, K. (2021). The relationship among 6-minute walk test performance, respiratory muscles, ventilatory parameters and dyspnoea severity in long COVID patients: Preliminary results. *European Respiratory Journal*, 58(65), PA2272. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2021.PA2272>
- Dye, T. J., Gurbani, N. & Simakajornboon, N. (2018). Epidemiology and pathophysiology of childhood narcolepsy. *Paediatric Respiratory Reviews*, 25, 14-18. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.12.005>
- Eisen, D. P. & Minchinton, R. M. (2003). Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clinical Infectious Diseases*, 37(11), 1496-1505. <https://doi.org/10.1086/379324>
- Eksombatchai, D., Wongsinin, T., Phongnarudech, T., Thammavaranucupt, K., Amornputtisathaporn, N. & Sungkanuparph, S. (2021). Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study. *PLoS One*, 16(9), e0257040. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257040>
- Ellert, U., Ravens-Sieberer, U., Erhart, M. & Kurth, B. M. (2011). Determinants of agreement between self-reported and parent-assessed quality of life for children in Germany-results of the German health interview and examination survey for children and adolescents (KiGGS). *Health and Quality of Life Outcomes*, 9, 102. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-9-102>
- Englbrecht, S., Behrends, U. (2020). *Informationen für Lehrkräfte: Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS)*. <https://www.mecfs-kinder-muc.de/wp-content/uploads/2020/09/Infoblatt-fuer-Lehrer-9-2020.pdf>
- Escorihuela, R. M., Capdevila, L., Castro, J. R., Zaragoza, M. C., Maurel, S., Alegre-Martin, J. & Castro-Marrero, J. (2020). Reduced heart rate variability predicts fatigue severity in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-02184-z>
- Europäisches Parlament. (2020). *Entschließung des Europäischen Parlaments vom 18. Juni 2020 zu zusätzlichen Finanzmitteln für die biomedizinische Forschung zu der Krankheit Myalgische Enzephalomyelitis (2020/2580(RSP))*. <https://oeil.secure.europarl.europa.eu/oeil/popups/printsummary.pdf?id=1622413&l=en&t=E>
- Fang, H., Xie, Q., Boneva, R. S., Fostel, J., Perkins, R. & Tong, W. (2006). Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*, 7(3), 429-440. <https://doi.org/10.2217/14622416.7.3.429>

- Farmand, S., Baumann, U., von Bernuth, H., Borte, M., Borte, S., Boztug, K., Förster-Waldl, E., Franke, K., Habermehl, P., Hauck, F., Kapaun, P., Klock, G., Liese, J., Marks, R., Müller, R., Niehues, T., Sack, U., Schulze, I., Schuster, V., . . . Ehl, S. (2017). *Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefektes (PID)*. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/112-001l_S2k_Primaere_Immundefekte_PID_2017-11_verlaengert.pdf
- Fatt, S. J., Beilharz, J. E., Joubert, M., Wilson, C., Lloyd, A. R., Vollmer-Conna, U. & Cvejic, E. (2020). Parasympathetic activity is reduced during slow-wave sleep, but not resting wakefulness, in patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(1), 19-28. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8114>
- Feiring, B., Laake, I., Bakken, I. J., Greve-Isdahl, M., Wyller, V. B., Håberg, S. E., Magnus, P. & Trogstad, L. (2017). HPV vaccination and risk of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: A nationwide register-based study from Norway. *Vaccine*, 35(33), 4203-4212. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.031>
- Fischer, P. R., Jarjour, I. T., Marriott, E. L., Weese-Mayer, D. & Chelimsky, G. G. (2018). The pediatric committee of the American Autonomic Society. *Clinical Autonomic Research*, 28(2), 171-172. <https://doi.org/10.1007/s10286-018-0512-4>
- Fisher, M. M. & Rose, M. (2008). Anaesthesia for patients with idiopathic environmental intolerance and chronic fatigue syndrome. *British Journal of Anaesthesia*, 101(4), 486-491. <https://doi.org/10.1093/bja/aen242>
- Fletcher, M. A., Zeng, X. R., Maher, K. J., Levis, S., Hurwitz, B., Antoni, M. H., Broderick, G. & Klimas, N. G. (2010). Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of natural killer cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. *PLoS One*, 5(5), e10817. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0010817>
- Fluge, Ø., Mella, O., Bruland, O., Risa, K., Dyrstad, S. E., Alme, K., Rekeland, I. G., Sapkota, D., Røsland, G. V., Fosså, A., Ktoridou-Valen, I., Lunde, S., Sørland, K., Lien, K., Herder, I., Thürmer, H. L., Gotaas, M. E., Baranowska, K. A., Bohnen, L. M., . . . Tronstad, K. J. (2016). Metabolic profiling indicates impaired pyruvate dehydrogenase function in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *JCI Insight*, 1(21), e89376-e89376. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.89376>
- Freeman, R., Wieling, W., Axelrod, F. B., Benditt, D. G., Benarroch, E., Biaggioni, I., Cheshire, W. P., Chelimsky, T. C., Cortelli, P., Gibbons, C. H., Goldstein, D. S., Hainsworth, R., Hilz, M. J., Jacob, G., Kaufmann, H., Jordan, J., Lipsitz, L. A., Levine, B. D., Low, P. A., . . . van Dijk, J. G. (2011). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 21(2), 69-72. <https://doi.org/10.1007/s10286-011-0119-5>
- Frémont, M., Metzger, K., Rady, H., Hulstaert, J. & De Meirleir, K. L. (2009). Detection of herpesviruses and parvovirus B19 in gastric and intestinal mucosa of chronic fatigue syndrome patients. *In Vivo*, 23(2), 209-213. <https://iv.iiarjournals.org/content/invivo/23/2/209.full.pdf>
- Friedberg, F., Dechene, L., McKenzie, M. J., 2nd & Fontanetta, R. (2000). Symptom patterns in long-duration chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 48(1), 59-68. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(99\)00077-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(99)00077-x)
- Froehlich, L., Hattesoehl, D. B. R., Jason, L. A., Scheibenbogen, C., Behrends, U. & Thoma, M. (2021). Medical care situation of people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Germany. *Medicina*, 57(7), 646. <https://doi.org/10.3390/medicina57070646>
- Froehlich, L., Niedrich, J., Hattesoehl, D. B. R., Behrends, U., Kedor, C., Haas, J. P., Stingl, M. & Scheibenbogen, C. (2023). Evaluation of a webinar to increase health professionals' knowledge about myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Healthcare* 11(15), 2186. <https://doi.org/10.3390/healthcare11152186>
- Fu, Q. & Levine, B. D. (2018). Exercise and non-pharmacological treatment of POTS. *Autonomic Neuroscience*, 215, 20-27. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.07.001>
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A. L. & the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. (1994). The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine*, 121(12), 953-959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>
- Galland, B. C., Jackson, P. M., Sayers, R. M. & Taylor, B. J. (2008). A matched case control study of orthostatic intolerance in children/adolescents with chronic fatigue syndrome. *Pediatric Research*, 63(2), 196-202. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e31815ed612>
- Garner, R. & Baraniuk, J. N. (2019). Orthostatic intolerance in chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 185. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1935-y>
- Germain, A., Barupal, D. K., Levine, S. M. & Hanson, M. R. (2020). Comprehensive circulatory metabolomics in ME/CFS reveals disrupted metabolism of acyl lipids and steroids. *Metabolites*, 10(1), 34. <https://doi.org/10.3390/metabo10010034>
- Germain, A., Ruppert, D., Levine, S. M. & Hanson, M. R. (2017). Metabolic profiling of a myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome discovery cohort reveals disturbances in fatty acid and lipid metabolism. *Molecular Omics*, 13(2), 371-379. <https://doi.org/10.1039/c6mb00600k>
- Ghali, A., Lacout, C., Ghali, M., Gury, A., Beucher, A. B., Lozac'h, P., Lavigne, C. & Urbanski, G. (2019). Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Scientific Reports*, 9(1), 18817. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55473-4>

- Ghali, A., Richa, P., Lacout, C., Gury, A., Beucher, A. B., Homedan, C., Lavigne, C. & Urbanski, G. (2020). Epidemiological and clinical factors associated with post-exertional malaise severity in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 246. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02419-4>
- Gill, A. C., Dosen, A. & Ziegler, J. B. (2004). Chronic fatigue syndrome in adolescents: A follow-up study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 158(3), 225-229. <https://doi.org/10.1001/archpedi.158.3.225>
- Gleason, K. D., Stoothoff, J., McClellan, D., McManimen, S., Thorpe, T., Katz, B. Z. & Jason, L. A. (2018). Operationalizing substantial reduction in functioning among young adults with chronic fatigue syndrome. *International Journal of Behavioral Medicine*, 25(4), 448-455. <https://doi.org/10.1007/s12529-018-9732-1>
- Goligher, E. C., Pouchot, J., Brant, R., Kherani, R. B., Aviña-Zubieta, J. A., Lacaille, D., Lehman, A. J., Ensworth, S., Kopec, J., Esdaile, J. M. & Liang, M. H. (2008). Minimal clinically important difference for 7 measures of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*, 35(4), 635-642. <https://www.jrheum.org/content/jrheum/35/4/635.full.pdf>
- Goodenow, C. (1993). The psychological sense of school membership among adolescents: Scale development and educational correlates. *Psychology in the Schools*, 30(1), 79-90. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1520-6807\(199301\)30:1<79::AID-PITS2310300113>3.0.CO;2-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1520-6807(199301)30:1<79::AID-PITS2310300113>3.0.CO;2-X)
- Göring-Eckardt, K., Hofreiter, A. & Fraktion. (2019). *Kleine Anfrage der Abgeordneten Maria Klein-Schmeink, Dr. Kirsten Kappert-Gonther, Kordula Schulz-Asche, Dr. Bettina Hoffmann, Kai Gehring, Corinna Rüffer, Katja Dörner, Dr. Anna Christmann, Erhard Grundl, Ulle Schauws, Margit Stumpp, Beate Walter-Rosenheimer und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN – Myalgische Enzephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Aktuelle Situation in Versorgung und Forschung*. <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/19/122/1912204.pdf?fbclid=IwAR0wrCUhCpAX8IIlf6k9RfCtPt8CeP2IfkAF67HYDezcb7cMPkjmpzRq6fko>
- Goudsmit, E. M., Nijs, J., Jason, L. A. & Wallman, K. E. (2012). Pacing as a strategy to improve energy management in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A consensus document. *Disability and Rehabilitation*, 34(13), 1140-1147. <https://doi.org/10.3109/09638288.2011.635746>
- Gravelsina, S., Vilmane, A., Svirskis, S., Rasa-Dzelzkaleja, S., Nora-Krukle, Z., Vecvagare, K., Krumina, A., Leineman, I., Shoenfeld, Y. & Murovska, M. (2022). Biomarkers in the diagnostic algorithm of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Immunology*, 13, 928945. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.928945>
- Grinnon, S. T., Miller, K., Marler, J. R., Lu, Y., Stout, A., Odenkirchen, J. & Kunitz, S. (2012). National Institute of Neurological Disorders and Stroke common data element project - approach and methods. *Clinical Trials*, 9(3), 322-329. <https://doi.org/10.1177/1740774512438980>
- Haig-Ferguson, A., Loades, M. E., Whittle, C., Read, R., Higson-Sweeney, N. T., Beasant, L., Starbuck, J. & Crawley, E. M. (2019). "It's not one size fits all"; the use of videoconferencing for delivering therapy in a specialist paediatric chronic fatigue service. *Internet Interventions*, 15, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2018.12.003>
- Hakim, A., De Wande, I., O'Callaghan, C., Pocinki, A. & Rowe, P. C. (2017). Chronic fatigue in Ehlers-Danlos syndrome-hypermobility type. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 175-180. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31542>
- Hardcastle, S. L., Brenu, E. W., Johnston, S., Nguyen, T., Huth, T. K., Wong, N., Ramos, S., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2015). Characterisation of cell functions and receptors in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *BMC Immunology*, 16, 35. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0101-4>
- Harding, L. (2001). Children's quality of life assessments: A review of generic and health related quality of life measures completed by children and adolescents. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 8(2), 79-96. <https://doi.org/10.1002/cpp.275>
- Harland, M. R., Parslow, R. M., Anderson, N., Byrne, D. & Crawley, E. M. (2019). Paediatric chronic fatigue syndrome patients' and parents' perceptions of recovery. *BMJ Paediatrics Open*, 3(1), e000525. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2019-000525>
- Helliwell, A. M., Sweetman, E. C., Stockwell, P. A., Edgar, C. D., Chatterjee, A. & Tate, W. P. (2020). Changes in DNA methylation profiles of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients reflect systemic dysfunctions. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 167. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00960-z>
- Helseth, S. & Misvaer, N. (2010). Adolescents' perceptions of quality of life: What it is and what matters. *Journal of Clinical Nursing*, 19(9-10), 1454-1461. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03069.x>
- Hewlett, S., Dures, E. & Almeida, C. (2011). Measures of fatigue: Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Multi-Dimensional Questionnaire (BRAFMQ), Bristol Rheumatoid Arthritis Fatigue Numerical Rating Scales (BRAFNRS) for severity, effect, and coping, Chalder Fatigue Questionnaire (CFQ), Checklist Individual Strength (CIS20R and CIS8R), Fatigue Severity Scale (FSS), Functional Assessment Chronic Illness Therapy (Fatigue) (FACIT-F), Multi-Dimensional Assessment of Fatigue (MAF), Multi-Dimensional Fatigue Inventory (MFI), Pediatric Quality Of Life (PedsQL) Multi-Dimensional Fatigue Scale, Profile of Fatigue (ProF), Short Form 36 Vitality Subscale (SF-36 VT), and Visual Analog Scales (VAS). *Arthritis Care & Research*, 63 Suppl 11, S263-286. <https://doi.org/10.1002/acr.20579>

- Hickie, I., Davenport, T. E., Vernon, S. D., Nisenbaum, R., Reeves, W. C., Hadzi-Pavlovic, D. & Lloyd, A. R. (2009). Are chronic fatigue and chronic fatigue syndrome valid clinical entities across countries and health-care settings? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43(1), 25-35. <https://doi.org/10.1080/00048670802534432>
- Hickie, I., Lloyd, A. R., Hadzi-Pavlovic, D., Parker, G., Bird, K. & Wakefield, D. (1995). Can the chronic fatigue syndrome be defined by distinct clinical features? *Psychological Medicine*, 25(5), 925-935. <https://doi.org/10.1017/s0033291700037417>
- Hilliard, M. E., Lawrence, J. M., Modi, A. C., Anderson, A., Crume, T., Dolan, L. M., Merchant, A. T., Yi-Frazier, J. P. & Hood, K. K. (2013). Identification of minimal clinically important difference scores of the PedsQL in children, adolescents, and young adults with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 36(7), 1891-1897. <https://doi.org/10.2337/dc12-1708>
- Hiremath, S., Doukrou, M., Flannery, H., Carey, C., Gregorowski, A., Ward, J., Hargreaves, D. & Segal, T. Y. (2022). Key features of a multi-disciplinary hospital-based rehabilitation program for children and adolescents with moderate to severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome ME/CFS. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(20), 13608. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013608>
- Hoefel, L., Spamer, M., Haefner, R., Draheim, N., Schnoebel-Mueller, E. & Haas, J.-P. (2016). Multimodale Schmerztherapie bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen muskuloskelettalen Schmerzen. *Aktuelle Rheumatologie*, 41, 326-333. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105741>
- Holden, S., Maksoud, R., Eaton-Fitch, N., Cabanas, H., Staines, D. R., & Marshall-Gradisnik, S. (2020). A systematic review of mitochondrial abnormalities in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome/systemic exertion intolerance disease. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 290. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02452-3>
Correction veröffentlicht 2020, *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 407. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02575-7>
- Hullmann, S. E., Ryan, J. L., Ramsey, R. R., Chaney, J. M. & Mullins, L. L. (2011). Measures of general pediatric quality of life: Child Health Questionnaire (CHQ), DISABKIDS Chronic Generic Measure (DCGM), KINDL-R, Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 generic core scales, and Quality of My Life Questionnaire (QoML). *Arthritis Care & Research*, 63(11), 420-430. <https://doi.org/10.1002/acr.20637>
- Hwang, J. H., Lee, J. S., Oh, H. M., Lee, E. J., Lim, E. J., & Son, C. G. (2023). Evaluation of viral infection as an etiology of ME/CFS: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 763. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04635-0>
- Ilaria, R. L., Jr., Komaroff, A. L., Fagioli, L. R., Moloney, W. C., True, C. A. & Naides, S. J. (1995). Absence of parvovirus B19 infection in chronic fatigue syndrome. *Arthritis & Rheumatology*, 38(5), 638-641. <https://doi.org/10.1002/art.1780380510>
- Ingman, T., Smakowski, A., Goldsmith, K. & Chalder, T. (2022). A systematic literature review of randomized controlled trials evaluating prognosis following treatment for adults with chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine*, 52(14), 2917-2929. <https://doi.org/10.1017/s0033291722002471>
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. (2023). *Myalgische Enzephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) – Aktueller Kenntnisstand*. https://www.iqwig.de/download/n21-01_me-cfs-aktueller-kenntnisstand_abschlussbericht_v1-0.pdf
- Institute of Medicine. (2015). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness*. The National Academies Press. <https://doi.org/doi:10.17226/19012>
- Itoh, Y., Shigemori, T., Igarashi, T. & Fukunaga, Y. (2012). Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in children. *Pediatrics International*, 54(2), 266-271. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2011.03514.x>
- Jäkel, B., Kedor, C., Grabowski, P., Wittke, K., Thiel, S., Scherbakov, N., Doehner, W., Scheibenbogen, C. & Freitag, H. (2021). Hand grip strength and fatigability: Correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 159. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02774-w>
- Jaeschke, R., Singer, J. & Guyatt, G. H. (1989). Measurement of health status: Ascertaining the minimal clinically important difference. *Controlled Clinical Trials*, 10(4), 407-415. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(89\)90005-6](https://doi.org/10.1016/0197-2456(89)90005-6)
- Janal, M. N., Ciccone, D. S. & Natelson, B. H. (2006). Sub-typing CFS patients on the basis of 'minor' symptoms. *Biological Psychology*, 73(2), 124-131. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.003>
- Janssens, A., Rogers, M., Thompson Coon, J., Allen, K., Green, C., Jenkinson, C., Tennant, A., Logan, S. & Morris, C. (2015). A systematic review of generic multidimensional patient-reported outcome measures for children, part II: Evaluation of psychometric performance of English-language versions in a general population. *Value Health*, 18(2), 334-345. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.01.004>
- Janssens, A., Thompson Coon, J., Rogers, M., Allen, K., Green, C., Jenkinson, C., Tennant, A., Logan, S. & Morris, C. (2015). A systematic review of generic multidimensional patient-reported outcome measures for children, part I: Descriptive characteristics. *Value Health*, 18(2), 315-333. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.006>
- Jason, L. A., Barker, K. & Brown, A. (2012). Pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Reviews in Health Care*, 3(4), 257-270. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3856907/pdf/nihms469881.pdf>
- Jason, L. A., Benton, M. C., Valentine, L., Johnson, A. L. & Torres-Harding, S. R. (2008). The economic impact of ME/CFS: Individual and societal costs. *Dynamic Medicine*, 7, 6. <https://doi.org/10.1186/1476-5918-7-6>

- Jason, L. A. & Johnson, M. L. (2020). Solving the ME/CFS criteria and name conundrum: The aftermath of IOM. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 8(2), 97-107. <https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1757809>
- Jason, L. A., Jordan, K. M., Miike, T., Bell, D. S., Lapp, C. W., Torres-Harding, S. R., Rowe, K. S., Gurwitt, A., De Meirleir, K. L. & Van Hoof, E. L. S. (2006). A pediatric case definition for myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 13(2-3), 1-44. https://doi.org/10.1300/J092v13n02_01
- Jason, L. A., Katz, B. Z., Shiraishi, Y., Mears, C. J., Im, Y. & Taylor, R. R. (2014). Predictors of post-infectious chronic fatigue syndrome in adolescents. *Health Psychology and Behavioral Medicine*, 2(1), 41-51. <https://doi.org/10.1080/21642850.2013.869176>
- Jason, L. A., Katz, B. Z., Sunnquist, M., Torres, C., Cotler, J. & Bhatia, S. (2020). The prevalence of pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in a community-based sample. *Child Youth Care Forum*, 49(4), 563-579. <https://doi.org/10.1007/s10566-019-09543-3>
- Jason, L. A., Porter, N., Shelleby, E., Hoyt, L., Bell, D. S., Lapp, C. W., Rowe, K. S. & De Meirleir, K. L. (2010). Examining criteria to diagnose ME/CFS in pediatric samples. *Journal of Behavioral Health and Medicine*, 1, 186-195. <https://doi.org/10.1037/h0100551>
- Jason, L. A. & Sunnquist, M. (2018). The development of the DePaul Symptom Questionnaire: Original, expanded, brief, and pediatric versions. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 330. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00330>
- Jason, L. A., Torres-Harding, S. R., Jurgens, A. & Helgerson, J. (2004). Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for chronic fatigue syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 12(1), 37-52. https://doi.org/10.1300/J092v12n01_03
- Johnson, M. L., Cotler, J., Terman, J. M. & Jason, L. A. (2022). Risk factors for suicide in chronic fatigue syndrome. *Death Studies*, 46(3), 738-744. <https://doi.org/10.1080/07481187.2020.1776789>
- Johnston, S. C., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2016). Epidemiological characteristics of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in Australian patients. *Clinical Epidemiology*, 8, 97-107. <https://doi.org/10.2147/clep.S96797>
- Jones, D. E., Hollingsworth, K. G., Jakovljevic, D. G., Fattakhova, G., Pairman, J., Blamire, A. M., Trenell, M. I. & Newton, J. L. (2012). Loss of capacity to recover from acidosis on repeat exercise in chronic fatigue syndrome: A case-control study. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(2), 186-194. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02567.x>
- Jones, J. F. (1997). Chronic Fatigue Syndrome in Adolescents—An Opinion. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 3(2), 53-58. https://doi.org/10.1300/J092v03n02_06
- Jones, J. F., Lin, J. M., Maloney, E. M., Boneva, R. S., Nater, U. M., Unger, E. R. & Reeves, W. C. (2009). An evaluation of exclusionary medical/psychiatric conditions in the definition of chronic fatigue syndrome. *BMC Medicine*, 7, 57. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-57>
- Jones, J. F., Nisenbaum, R., Solomon, L., Reyes, M. & Reeves, W. C. (2004). Chronic fatigue syndrome and other fatiguing illnesses in adolescents: A population-based study. *Journal of Adolescent Health*, 35(1), 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2003.09.007>
- Jordan, K. M., Kolak, A. M. & Jason, L. A. (1997). Research with Children and Adolescents with Chronic Fatigue Syndrome. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 3(2), 3-13. https://doi.org/10.1300/J092v03n02_02
- Josev, E. K., Cole, R. C., Scheinberg, A., Rowe, K. S., Lubitz, L. & Knight, S. J. (2021). Health, wellbeing, and prognosis of Australian adolescents with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A case-controlled follow-up study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3603. <https://doi.org/10.3390/jcm10163603>
- Joustra, M. L., Minovic, I., Janssens, K. A. M., Bakker, S. J. L. & Rosmalen, J. G. M. (2017). Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 12(4), e0176631. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176631>
- Kato, Y. H., Yamate, M., Tsujikawa, M., Nishigaki, H., Tanaka, Y., Yunoki, M., Kuratsune, H., Watanabe, Y. & Ikuta, K. (2009). No apparent difference in the prevalence of parvovirus B19 infection between chronic fatigue syndrome patients and healthy controls in Japan. *Journal of Clinical Virology*, 44(3), 246-247. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.01.001>
- Katz, B. Z., Stewart, J. M., Shiraishi, Y., Mears, C. J. & Taylor, R. R. (2012). Orthostatic tolerance testing in a prospective cohort of adolescents with chronic fatigue syndrome and recovered controls following infectious mononucleosis. *Clinical Pediatrics*, 51(9), 835-839. <https://doi.org/10.1177/0009922812455094>
- Kavelaars, A., Kuis, W., Knook, L., Sinnema, G. & Heijnen, C. J. (2000). Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 85(2), 692-696. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.2.6379>
- Kennedy, G., Underwood, C. & Belch, J. J. (2010). Physical and functional impact of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis in childhood. *Pediatrics*, 125(6), e1324-e1330. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2644>
- Kenzik, K. M., Tuli, S. Y., Revicki, D. A., Shenkman, E. A. & Huang, I. C. (2014). Comparison of 4 pediatric health-related quality-of-life instruments: A study on a Medicaid population. *Medical Decision Making*, 34(5), 590-602. <https://doi.org/10.1177/0272989x14529846>
- Kerr, J. R., Barah, F., Matthey, D. L., Laing, I., Hopkins, S. J., Hutchinson, I. V. & Tyrrell, D. A. J. (2001). Circulating tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma are detectable during acute and convalescent parvovirus B19 infection and

- are associated with prolonged and chronic fatigue. *Journal of General Virology*, 82(12), 3011-3019. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-82-12-3011>
- Kerr, J. R. & Matthey, D. L. (2008). Preexisting psychological stress predicts acute and chronic fatigue and arthritis following symptomatic parvovirus B19 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 46(9), e83-e87. <https://doi.org/10.1086/533471>
- Kerr, J. R., Petty, R., Burke, B., Gough, J., Fear, D., Sinclair, L. I., Matthey, D. L., Richards, S. C. M., Montgomery, J., Baldwin, D. A., Kellam, P., Harrison, T. J., Griffin, G. E., Main, J., Enlander, D., Nutt, D. J. & Holgate, S. T. (2008). Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *The Journal of Infectious Diseases*, 197(8), 1171-1184. <https://doi.org/10.1086/533453>
- Kerr, J. R. & Tyrrell, D. A. J. (2003). Cytokines in parvovirus B19 infection as an aid to understanding chronic fatigue syndrome. *Current Pain and Headache Reports*, 7(5), 333-341. <https://doi.org/10.1007/s11916-003-0031-3>
- Khanpour Ardestani, S., Karkhaneh, M., Stein, E., Punja, S., Junqueira, D. R., Kuzmyn, T., Pearson, M., Smith, L., Olson, K. & Vohra, S. (2021). Systematic review of mind-body interventions to treat myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Medicina* 57(7), 652. <https://doi.org/10.3390/medicina57070652>
- Kirke, K. D. (2021). Measuring improvement and deterioration in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: The pitfalls of the Chalder Fatigue Questionnaire. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 114(2), 54. <https://doi.org/10.1177/0141076820977843>
- Kizilbash, S. J., Ahrens, S. P., Bruce, B. K., Chelmsky, G. G., Driscoll, S. W., Harbeck-Weber, C., Lloyd, R. M., Mack, K. J., Nelson, D. E., Ninis, N., Pianosi, P. T., Stewart, J. M., Weiss, K. E. & Fischer, P. R. (2014). Adolescent fatigue, POTS, and recovery: A guide for clinicians. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 44(5), 108-133. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2013.12.014>
- Klaver-Krol, E. G., Hermens, H. J., Vermeulen, R. C., Klaver, M. M., Luyten, H., Henriquez, N. R. & Zwarts, M. J. (2021). Chronic fatigue syndrome: Abnormally fast muscle fiber conduction in the membranes of motor units at low static force load. *Clinical Neurophysiology*, 132(4), 967-974. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.11.043>
- Klimas, N. G., Salvato, F. R., Morgan, R. & Fletcher, M. A. (1990). Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Microbiology*, 28(6), 1403-1410. <https://doi.org/10.1128/jcm.28.6.1403-1410.1990>
- Knight, S. J., Harvey, A., Lubitz, L., Rowe, K. S., Reveley, C., Veit, F., Hennel, S. & Scheinberg, A. (2013). Paediatric chronic fatigue syndrome: Complex presentations and protracted time to diagnosis. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(11), 919-924. <https://doi.org/10.1111/jpc.12425>
- Knight, S. J., Politis, J., Garnham, C., Scheinberg, A. & Tollit, M. A. (2018). School functioning in adolescents with chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 302. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00302>
- Koczulla, A. R., Ankermann, T., Behrends, U., Berlit, P., Brinkmann, F., Frank, U., Glöckl, R., Gogoll, C., Häuser, W., Hohberger, B., Huber, G., Hummel, T., Köllner, V., Krause, S., Kronsbein, K., Maibaum, T., Otto-Thöne, A., Pecks, U., Peters, E. M. J., . . . Peters, S. (2023). *S1-Leitlinie Long/ Post-Covid*. https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-0271_S1_Long-Post-Covid_2023-11.pdf
- Koelle, D. M., Barcy, S., Huang, M. L., Ashley, R. L., Corey, L., Zeh, J., Ashton, S. & Buchwald, D. S. (2002). Markers of viral infection in monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 35(5), 518-525. <https://doi.org/10.1086/341774>
- Kokorelis, C., Malone, L., Byrne, K., Morrow, A., & Rowe, P. C. (2023). Onset of postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) following COVID-19 infection: A pediatric case report. *Clinical Pediatrics*, 62(2), 92-95. <https://doi.org/10.1177/00099228221113609>
- Komaroff, A. L. & Bateman, L. (2020). Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Frontiers in Medicine*, 7, 606824. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.606824>
- König, R. S., Albrich, W. C., Kahlert, C. R., Bahr, L. S., Löber, U., Vernazza, P., Scheibenbogen, C. & Forslund, S. K. (2021). The gut microbiome in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS). *Frontiers in Immunology*, 12, 628741. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.628741>
- Erratum veröffentlicht 2022, *Frontiers in Immunology*, 13, 878196. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.878196>
- Koopmans, P. C., Bakhtali, R., Katan, A. A., Groothoff, J. W. & Roelen, C. A. (2010). Return to work following sickness absence due to infectious mononucleosis. *Occupational Medicine*, 60(4), 249-254. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqq061>
- Kroenke, K., Wood, D. R., Mangelsdorff, A. D., Meier, N. J. & Powell, J. B. (1988). Chronic fatigue in primary care: Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA*, 260(7), 929-934. <https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410070057028>
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A. D. (1989). The Fatigue Severity Scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-1123. <https://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
- Kuo, D. Z., Cheng, T. L. & Rowe, P. C. (2007). Successful use of a primary care practice-specialty collaboration in the care of an adolescent with chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*, 120(6), e1536-e1539. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0493>

- Lacerda, E. M., Mudie, K., Kingdon, C. C., Butterworth, J. D., O'Boyle, S. & Nacul, L. (2018). The UK ME/CFS Biobank: A disease-specific biobank for advancing clinical research into myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Neurology*, 9, 1026. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01026>
- Lai, J.-S., Stucky, B. D., Thissen, D., Varni, J. W., DeWitt, E. M., Irwin, D. E., Yeatts, K. B. & DeWalt, D. A. (2013). Development and psychometric properties of the PROMIS pediatric fatigue item banks. *Quality of Life Research*, 22(9), 2417-2427. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0357-1>
- Landgraf, J. M. & Abetz, L. N. (1997). Functional status and well-being of children representing three cultural groups: Initial self-reports using the CHQ-CF87. *Psychology & Health*, 12(6), 839-854. <https://doi.org/10.1080/08870449708406744>
- Landgraf, J. M., Maunsell, E., Speechley, K. N., Bullinger, M., Campbell, S., Abetz, L. N. & Ware, J. E. (1998). Canadian-French, German and UK versions of the Child Health Questionnaire: Methodology and preliminary item scaling results. *Quality of Life Research*, 7(5), 433-445. <https://doi.org/10.1023/a:1008810004694>
- Lane, T. J., Matthews, D. A. & Manu, P. (1990). The low yield of physical examinations and laboratory investigations of patients with chronic fatigue. *The American Journal of the Medical Sciences*, 299(5), 313-318. <https://doi.org/10.1097/00000441-199005000-00005>
- Lee, J., Vernon, S. D., Jeys, P., Ali, W., Campos, A., Unutmaz, D., Yellman, B. P. & Bateman, L. (2020). Hemodynamics during the 10-minute NASA lean test: Evidence of circulatory decompensation in a subset of ME/CFS patients. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 314. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02481-y>
- Lee, J. S., Lacerda, E. M., Nacul, L. C., Kingdon, C. C., Norris, J., O'Boyle, S., Roberts, C. H., Palla, L., Riley, E. M. & Cliff, J. M. (2021). Salivary DNA loads for human herpesviruses 6 and 7 are correlated with disease phenotype in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Medicine*, 8, 656692. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.656692>
- Lien, K., Johansen, B., Veierod, M. B., Haslestad, A. S., Bohn, S. K., Melsom, M. N., Kardel, K. R. & Iversen, P. O. (2019). Abnormal blood lactate accumulation during repeated exercise testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Physiological Reports*, 7(11), e14138. <https://doi.org/10.14814/phy2.14138>
- Lievesley, K., Rimes, K. A. & Chalder, T. (2014). A review of the predisposing, precipitating and perpetuating factors in chronic fatigue syndrome in children and adolescents. *Clinical Psychology Review*, 34(3), 233-248. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.02.002>
- Light, A. R., White, A. T., Hughen, R. W. & Light, K. C. (2009). Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *The Journal of Pain*, 10(10), 1099-1112. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.003>
- Loades, M. E., Read, R., Smith, L., Higson-Sweeney, N. T., Laffan, A., Stallard, P., Kessler, D. & Crawley, E. M. (2020). How common are depression and anxiety in adolescents with chronic fatigue syndrome (CFS) and how should we screen for these mental health co-morbidities? A clinical cohort study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 30(11), 1733-1743. <https://doi.org/10.1007/s00787-020-01646-w>
- Loades, M. E., Sheils, E. A. & Crawley, E. M. (2016). Treatment for paediatric chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) and comorbid depression: A systematic review. *BMJ Open*, 6(10), e012271. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012271>
- Loebel, M., Eckey, M., Sotzny, F., Hahn, E., Bauer, S., Grabowski, P., Zerweck, J., Holenya, P., Hanitsch, L. G., Wittke, K., Borchmann, P., Ruffer, J. U., Hiepe, F., Ruprecht, K., Behrends, U., Meindl, C., Volk, H. D., Reimer, U., & Scheibenbogen, C. (2017). Serological profiling of the EBV immune response in chronic fatigue syndrome using a peptide microarray. *PLoS One*, 12(6), e0179124. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179124>
- Loebel, M., Grabowski, P., Heidecke, H., Bauer, S., Hanitsch, L. G., Wittke, K., Meisel, C., Reinke, P., Volk, H. D., Fluge, Ø., Mella, O. & Scheibenbogen, C. (2016). Antibodies to beta adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with chronic fatigue syndrome. *Brain, Behaviour and Immunity*, 52, 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.09.013>
- Loebel, M., Strohschein, K., Giannini, C., Koelsch, U., Bauer, S., Doebs, C., Thomas, S., Unterwalder, N., von Baehr, V., Reinke, P., Knops, M., Hanitsch, L. G., Meisel, C., Volk, H. D. & Scheibenbogen, C. (2014). Deficient EBV-specific B- and T-cell response in patients with chronic fatigue syndrome. *PLoS One*, 9(1), e85387. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085387>
- Loiacono, B., Sunnquist, M., Nicholson, L. & Jason, L. A. (2020). Activity measurement in pediatric chronic fatigue syndrome. *Chronic Illness*, 18(2), 268-276. <https://doi.org/10.1177/1742395320949613>
- Low, P. A., Sandroni, P., Joyner, M. & Shen, W. K. (2009). Postural tachycardia syndrome (POTS). *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 20(3), 352-358. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01407.x>
- Löwe, B., Wahl, I., Rose, M., Spitzer, C., Glaesmer, H., Wingenfeld, K., Schneider, A., & Brähler, E. (2010). A 4-item measure of depression and anxiety: Validation and standardization of the Patient Health Questionnaire-4 (PHQ-4) in the general population. *Journal of Affective Disorders*, 122(1-2), 86-95. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.019>
- Lunde, S., Kristoffersen, E. K., Sapkota, D., Risa, K., Dahl, O., Bruland, O., Mella, O. & Fluge, Ø. (2016). Serum BAFF and APRIL levels, T-lymphocyte subsets, and immunoglobulins after B-cell depletion using the monoclonal anti-CD20 antibody rituximab in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. *PLoS One*, 11(8), e0161226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161226>

- Lyall, M., Peakman, M. & Wessely, S. (2003). A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(2), 79-90. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00515-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00515-9)
- Magnus, P., Gunnes, N., Tveito, K., Bakken, I. J., Ghaderi, S., Stoltenberg, C., Hornig, M., Lipkin, W. I., Trogstad, L. & Håberg, S. E. (2015). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine*, 33(46), 6173-6177. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.018>
- Mahieu, M. A. & Ramsey-Goldman, R. (2017). Candidate biomarkers for fatigue in systemic lupus erythematosus: A critical review. *Current Rheumatology Reviews*, 13(2), 103-112. <https://doi.org/10.2174/1573397112666161029224953>
- Maksoud, R., Balinas, C., Holden, S., Cabanas, H., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2021). A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 81. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02742-4>
- Maksoud, R., du Preez, S., Eaton-Fitch, N., Thapaliya, K., Barnden, L., Cabanas, H., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2020). A systematic review of neurological impairments in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome using neuroimaging techniques. *PLoS One*, 15(4), e0232475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232475>
- Maksoud, R., Eaton-Fitch, N., Matula, M., Cabanas, H., Staines, D. R. & Marshall-Gradisnik, S. (2021). Systematic review of sleep characteristics in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Healthcare*, 9(5), 568. <https://doi.org/10.3390/healthcare9050568>
- Malato, J., Graça, L. & Sepúlveda, N. (2023). Impact of misdiagnosis in case-control studies of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Diagnostics*, 13(3), 531. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13030531>
- Malfait, F., Francomano, C., Byers, P., Belmont, J., Berglund, B., Black, J., Bloom, L., Bowen, J. M., Brady, A. F., Burrows, N. P., Castori, M., Cohen, H., Colombi, M., Demirdas, S., De Backer, J., De Paepe, A., Fournel-Gigleux, S., Frank, M., Ghali, N., . . . Tinkle, B. (2017). The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *American Journal of Medical Genetics Part C Seminars in Medical Genetics*, 175(1), 8-26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>
- Manysheva, K., Sherman, M., Zhukova, N., & Kopishinskaia, S. (2022). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: First described complication after Gam-COVID-Vac vaccine. *Psychiatria Danubina*, 34(8), 189-190. https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol34_noSuppl%208/dnb_vol34_noSuppl%208_189.pdf
- Marshall, R., Paul, L. & Wood, L. (2011). The search for pain relief in people with chronic fatigue syndrome: A descriptive study. *Physiotherapy Theory and Practice*, 27(5), 373-383. <https://doi.org/10.3109/09593985.2010.502554>
- Matthews, G. & Desmond, P. A. (1998). Personality and multiple dimensions of task-induced fatigue: A study of simulated driving. *Personality and Individual Differences*, 25(3), 443-458. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00045-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00045-2)
- May, M. T., Emond, A. M. & Crawley, E. M. (2010). Phenotypes of chronic fatigue syndrome in children and young people. *Archives of Disease in Childhood*, 95(4), 245-249. <https://doi.org/10.1136/adc.2009.158162>
- May, M. T., Milrad, S. F., Perdomo, D. M., Czaja, S. J., Fletcher, M. A., Jutagir, D. R., Hall, D. L., Klimas, N. G. & Antoni, M. H. (2019). Post-exertional malaise is associated with greater symptom burden and psychological distress in patients diagnosed with chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 129, 109893. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109893>
- McKeown-Eyssen, G., Baines, C., Cole, D. E., Riley, N., Tyndale, R. F., Marshall, L. & Jazmaji, V. (2004). Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *International Journal of Epidemiology*, 33(5), 971-978. <https://doi.org/10.1093/ije/dyh251>
- Mensah, F. K. F., Bansal, A. S., Ford, B. & Cambridge, G. (2017). Chronic fatigue syndrome and the immune system: Where are we now? *Clinical Neurophysiology*, 47(2), 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.02.002>
- Meyer, M., Wing, L., Schenkel, A. & Meschede, M. (2021). Krankheitsbedingte Fehlzeiten in der deutschen Wirtschaft im Jahr 2020. In B. Badura, A. Ducki, H. Schröder & M. Meyer (Hrsg.), *Fehlzeiten-Report 2021: Betriebliche Prävention stärken – Lehren aus der Pandemie* (S. 441-538). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63722-7_27
- Mohamed, A. Z., Andersen, T., Radovic, S., Del Fante, P., Kwiatek, R., Calhoun, V., Bhuta, S., Hermens, D. F., Lagopoulos, J., & Shan, Z. Y. (2023). Objective sleep measures in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews*, 69, 101771. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2023.101771>
- Moldofsky, H. & Patcai, J. (2011). Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurology*, 11, 37. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
- Moore, Y., Serafimova, T., Anderson, N., King, H., Richards, A., Brigden, A., Sinai, P., Higgins, J., Ascough, C., Clery, P. & Crawley, E. M. (2021). Recovery from chronic fatigue syndrome: A systematic review-heterogeneity of definition limits study comparison. *Archives of Disease in Childhood*. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320196>
- Morfeld, M., Kirchberger, I. & Bullinger, M. (2011). *SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand: Deutsche Version des Short Form-36 Health Survey* (2. Aufl.). Hogrefe.
- Morriss, R. K., Wearden, A. J. & Mullis, R. (1998). Exploring the validity of the Chalder Fatigue Scale in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychiatric Research*, 45(5), 411-417. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(98\)00022-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(98)00022-1)

- Muirhead, N., Muirhead, J., Lavery, G. & Marsh, B. (2021). Medical school education on myalgic encephalomyelitis. *Medicina* 57(6), 542. <https://doi.org/10.3390/medicina57060542>
- Nacul, L. C., Authier, F. J., Scheibenbogen, C., Lorusso, L., Helland, I. B., Martin, J. A., Sirbu, C. A., Mengshoel, A. M., Polo, O., Behrends, U., Nielsen, H., Grabowski, P., Sekulic, S., Sepúlveda, N., Estévez-López, F., Zalewski, P., Pheby, D. F. H., Castro-Marrero, J., Sakkas, G. K., . . . Lacerda, E. M. (2021). 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*, 57(5), 510. <https://doi.org/10.3390/medicina57050510>
- Nacul, L. C., Mudie, K., Kingdon, C. C., Clark, T. G. & Lacerda, E. M. (2018). Hand grip strength as a clinical biomarker for ME/CFS and disease severity. *Frontiers in Neurology*, 9, 992-992. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00992>
- Natelson, B. H., Haghghi, M. H. & Ponzio, N. M. (2002). Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 9(4), 747-752. <https://doi.org/10.1128/cdli.9.4.747-752.2002>
- National Collaborating Centre for Primary Care. (2007). *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) in adults and children*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53577/pdf/Bookshelf_NBK53577.pdf
- National Health and Medical Research Council. (2019). *Targeted call for research into myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome*. <https://www.nhmrc.gov.au/file/15691/download?token=j9QCUjZh>
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (27.09.2017). *NIH announces centers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome research: Collaborative projects will advance research and knowledge about debilitating disease*. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-announces-centers-myalgic-encephalomyelitis-chronic-fatigue-syndrome-research> (abgerufen am 25.10.2022)
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (12.03.2018). *NIH intramural study on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome*. <https://mecfs.ctss.nih.gov> (abgerufen am 26.10.2022)
- National Institutes of Health. (2020). *Summary of Core/Supplemental – Highly recommended recommendations: Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) CDEs*. https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/sites/nindsede/files/Doc/MECFS/CDEStartupResource_MECFS.pdf (Stand: 01.09.2020)
- Newberry, F., Hsieh, S. Y., Wileman, T. & Carding, S. R. (2018). Does the microbiome and virome contribute to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Clinical Science*, 132(5), 523-542. <https://doi.org/10.1042/cs20171330>
- Nijhof, S. L., Maijer, K., Bleijenberg, G., Uiterwaal, C. S., Kimpen, J. L. & van de Putte, E. M. (2011). Adolescent chronic fatigue syndrome: Prevalence, incidence, and morbidity. *Pediatrics*, 127(5), e1169-e1175. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1147>
- Nijhof, S. L., Rutten, J. M., Uiterwaal, C. S., Bleijenberg, G., Kimpen, J. L. & van de Putte, E. M. (2014). The role of hypocortisolism in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 42, 199-206. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.01.017>
- Njoku, M. G., Jason, L. A. & DiPasquela, L. (2008). Family illnesses among people with ME/CFS: Blood versus non-blood relatives. *Journal of Lime*, 2, 4-11. https://www.researchgate.net/publication/271585821_Family_Illnesses_among_people_with_MECFS_Blood_versus_non-blood_relatives
- No Isolation. (04.08.2020). *Impact of AV1 on children with long-term illness and school absence*. <https://www.noisolation.com/de/research/impact-of-av1-on-children-with-long-term-illness-and-school-absence> (abgerufen am 17.02.2022)
- Nocerino, A., Nguyen, A., Agrawal, M., Mone, A., Lakhani, K. & Swaminath, A. (2019). Fatigue in inflammatory bowel diseases: Etiologies and management. *Advances in Therapy*, 37(1), 97-112. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01151-w>
- Núñez-Cortés, R., Rivera-Lillo, G., Arias-Campoverde, M., Soto-García, D., García-Palomera, R., & Torres-Castro, R. (2021). Use of sit-to-stand test to assess the physical capacity and exertional desaturation in patients post COVID-19. *Chronic Respiratory Disease*, 18, 1479973121999205. <https://doi.org/10.1177/1479973121999205>
- O'Neal, A. J., Glass, K. A., Emig, C. J., Vitug, A. A., Henry, S. J., Shungu, D. C., Mao, X., Levine, S. M. & Hanson, M. R. (2022). Survey of anti-pathogen antibody levels in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proteomes*, 10(2), 21. <https://doi.org/10.3390/proteomes10020021>
- Omdal, R., Skoie, I. M. & Grimstad, T. (2018). Fatigue is common and severe in patients with mastocytosis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 32, 2058738418803252. <https://doi.org/10.1177/2058738418803252>
- Palermo, T. M., Long, A. C., Lewandowski, A. S., Drotar, D., Quittner, A. L. & Walker, L. S. (2008). Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *Journal of Pediatric Psychology*, 33(9), 983-996. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsn038>
- Palombo, T., Campos, A., Vernon, S. D. & Roundy, S. (2020). Accurate and objective determination of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome disease severity with a wearable sensor. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 423. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02583-7>

- Parslow, R. M., Anderson, N., Byrne, D., Haywood, K. L., Shaw, A. & Crawley, E. M. (2020). Development of a conceptual framework to underpin a health-related quality of life outcome measure in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy (CFS/ME): Prioritisation through card ranking. *Quality of Life Research*, 29(5), 1169-1181. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02399-z>
- Parslow, R. M., Patel, A., Beasant, L., Haywood, K. L., Johnson, D. & Crawley, E. (2015). What matters to children with CFS/ME? A conceptual model as the first stage in developing a PROM. *Archives of Disease in Childhood*, 100(12), 1141. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308831>
- Peo, L. C., Wiehler, K., Paulick, J., Gerrer, K., Leone, A., Viereck, A., Haegele, M., Stojanov, S., Warlitz, C., Augustin, S., Alberer, M., Hattesoehl, D. B. R., Froehlich, L., Scheibenbogen, C., Jason, L. A., Mihatsch, L. L., Pricoco, R., & Behrends, U. (2023). Pediatric and adult patients with ME/CFS following COVID-19: A structured approach to diagnosis using the Munich Berlin Symptom Questionnaire (MBSQ). *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05351-z>
- Perez, M., Jaundoo, R., Hilton, K., Del Alamo, A., Gemayel, K., Klimas, N. G., Craddock, T. J. A. & Nathanson, L. (2019). Genetic predisposition for immune system, hormone, and metabolic dysfunction in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A pilot study. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 206. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00206>
- Peterson, T. M., Peterson, T. W., Emerson, S., Regalbutto, E., Evans, M. A. & Jason, L. A. (2013). Coverage of CFS within U.S. medical schools. *Universal Journal of Public Health*, 1(4), 177-179. <https://doi.org/10.13189/ujph.2013.010404>
- Petracek, L. S., Suskauer, S. J., Vickers, R. F., Patel, N. R., Violand, R. L., Swope, R. L. & Rowe, P. C. (2021). Adolescent and young adult ME/CFS after confirmed or probable COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 8, 668944. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.668944>
- Pheby, D. F. H., Araja, D., Berkis, U., Brenna, E., Cullinan, J., de Korwin, J. D., Gitto, L., Hughes, D. A., Hunter, R. M., Trepel, D. & Wang-Steveding, X. (2020a). The development of a consistent Europe-wide approach to investigating the economic impact of myalgic encephalomyelitis (ME/CFS): A report from the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Healthcare*, 8(2), 88. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020088>
- Pheby, D. F. H., Araja, D., Berkis, U., Brenna, E., Cullinan, J., de Korwin, J. D., Gitto, L., Hughes, D. A., Hunter, R. M., Trepel, D. & Wang-Steveding, X. (2020b). A literature review of GP knowledge and understanding of ME/CFS: A report from the socioeconomic working group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Medicina*, 57(1), 7. <https://doi.org/10.3390/medicina57010007>
- Poomkudy, J. T., Torres, C., Jason, L. A., Fishbein, J., & Katz, B. Z. (2024). Joint flexibility and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome after mononucleosis. *Clinical Therapeutics*, Online-Vorveröffentlichung. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2023.12.011>
- Porter, N. & Jason, L. A. (2022). Mindfulness meditation interventions for Long COVID: Biobehavioral gene expression and neuroimmune functioning. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 18, 2599-2626. <https://doi.org/10.2147/ndt.S379653>
- Postiglione, E., Antelmi, E., Pizza, F., Lecendreux, M., Dauvilliers, Y. & Plazzi, G. (2018). The clinical spectrum of childhood narcolepsy. *Sleep Medicine Reviews*, 38, 70-85. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.04.003>
- Pouchot, J., Kherani, R. B., Brant, R., Lacaille, D., Lehman, A. J., Ensworth, S., Kopec, J., Esdaile, J. M. & Liang, M. H. (2008). Determination of the minimal clinically important difference for seven fatigue measures in rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 61(7), 705-713. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2007.08.016>
- Pricoco, R., Meidel, P., Hofberger, T., Zietemann, H., Mueller, Y., Wiehler, K., Michel, K., Paulick, J., Leone, A., Haegele, M., Mayer-Huber, S., Gerrer, K., Mittelstrass, K., Scheibenbogen, C., Renz-Polster, H., Mihatsch, L., & Behrends, U. (2024). One-year follow-up of young people with ME/CFS following infectious mononucleosis by Epstein-Barr virus. *Frontiers in Pediatrics*, 11, 1266738. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1266738>
- Proal, A. & Marshall, T. (2018). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in the era of the human microbiome: Persistent pathogens drive chronic symptoms by interfering with host metabolism, gene expression, and immunity. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 373. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00373>
- Racciatti, D., Dalessandro, M., Delle Donne, L., Falasca, K., Zingariello, P., Paganelli, R., Pizzigallo, E. & Vecchiet, J. (2004). Study of immune alterations in patients with chronic fatigue syndrome with different etiologies. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 17(2), 57-62. <https://doi.org/10.1177/03946320040170s210>
- Ramaswami, U., Whybra, C., Parini, R., Pintos-Morell, G., Mehta, A., Sunder-Plassmann, G., Widmer, U. & Beck, M. (2006). Clinical manifestations of Fabry disease in children: Data from the Fabry Outcome Survey. *Acta Paediatrica*, 95(1), 86-92. <https://doi.org/10.1080/08035250500275022>
- Ramsey-Goldman, R. & Rothrock, N. (2010). Fatigue in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *PM&R*, 2(5), 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.026>
- Rasa, S., Nora-Krukke, Z., Henning, N., Eliassen, E., Shikova, E., Harrer, T., Scheibenbogen, C., Murovska, M. & Prusty, B. K. (2018). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 268. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>
- Rasa-Dzelzkaleja, S., Krumina, A., Capenko, S., Nora-Krukke, Z., Gravelina, S., Vilmane, A., Ievina, L., Shoenfeld, Y. & Murovska, M. (2023). The persistent viral infections in the development and severity of myalgic

- encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 33.
<https://doi.org/10.1186/s12967-023-03887-0>
- Ravens-Sieberer, U., Auquier, P., Erhart, M., Gosch, A., Rajmil, L., Bruil, J., Power, M., Duer, W., Cloetta, B., Czemy, L., Mazur, J., Czimbalmos, A., Tountas, Y., Hagquist, C. & Kilroe, J. (2007). The KIDSCREEN-27 quality of life measure for children and adolescents: Psychometric results from a cross-cultural survey in 13 European countries. *Quality of Life Research*, 16(8), 1347-1356. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9240-2>
- Ravens-Sieberer, U. & Bullinger, M. (1998a). Assessing health-related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: First psychometric and content analytical results. *Quality of Life Research*, 7(5), 399-407.
<https://doi.org/10.1023/a:1008853819715>
- Ravens-Sieberer, U. & Bullinger, M. (1998b). News from the KINDL-Questionnaire – A new version for adolescents. *Quality of Life Research*, 7, 653.
- Rea, T. D., Russo, J. E., Katon, W., Ashley, R. L. & Buchwald, D. S. (2001). Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 14(4), 234-242. <https://www.jabfm.org/content/jabfp/14/4/234.full.pdf>
- Reeves, W. C., Lloyd, A. R., Vernon, S. D., Klimas, N. G., Jason, L. A., Bleijenberg, G., Evengard, B., White, P. D., Nisenbaum, R. & Unger, E. R. (2003). Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Services Research*, 3(1), 25.
<https://doi.org/10.1186/1472-6963-3-25>
- Reinfjell, T., Diseth, T. H., Veenstra, M. & Vikan, A. (2006). Measuring health-related quality of life in young adolescents: Reliability and validity in the Norwegian version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4(1), 61. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-61>
- Rekeland, I. G., Sørland, K., Bruland, O., Risa, K., Alme, K., Dahl, O., Tronstad, K. J., Mella, O. & Fluge, Ø. (2022). Activity monitoring and patient-reported outcome measures in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *PLoS One*, 17(9), e0274472. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274472>
- Renz-Polster, H. & Scheibenbogen, C. (2022). Post-COVID-Syndrom mit Fatigue und Belastungsintoleranz: Myalgische Enzephalomyelitis bzw. Chronisches Fatigue-Syndrom. *Die Innere Medizin*, 63(8), 830-839.
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01369-x>
- Reyes, M., Nisenbaum, R., Hoaglin, D. C., Unger, E. R., Emmons, C., Randall, B., Stewart, J. A., Abbey, S., Jones, J. F., Gantz, N., Minden, S. & Reeves, W. C. (2003). Prevalence and incidence of chronic fatigue syndrome in Wichita, Kansas. *Archives of Internal Medicine*, 163(13), 1530-1536. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.13.1530>
- Richards, J. (2000). Chronic fatigue syndrome in children and adolescents: A review article. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 5, 31-51. <https://doi.org/10.1177/1359104500005001005>
- Ries, M., Ramaswami, U., Parini, R., Lindblad, B., Whybra, C., Willers, I., Gal, A. & Beck, M. (2003). The early clinical phenotype of Fabry disease: A study on 35 European children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, 162(11), 767-772. <https://doi.org/10.1007/s00431-003-1299-3>
- Rivas, J. L., Palencia, T., Fernández, G. & García, M. (2018). Association of T and NK cell phenotype with the diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Frontiers in Immunology*, 9, 1028.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01028>
- Robertson, M. J., Schacterle, R. S., Mackin, G. A., Wilson, S. N., Bloomingdale, K. L., Ritz, J. & Komaroff, A. L. (2005). Lymphocyte subset differences in patients with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and major depression. *Clinical & Experimental Immunology*, 141(2), 326-332. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02833.x>
- Roma, M., Marden, C. L., Flaherty, M. A. K., Jasion, S. E., Cranston, E. M. & Rowe, P. C. (2019). Impaired health-related quality of life in adolescent myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: The impact of core symptoms. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 26. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00026>
- Rowe, K. S. (1997). Double-blind randomized controlled trial to assess the efficacy of intravenous gammaglobulin for the management of chronic fatigue syndrome in adolescents. *Journal of Psychiatric Research*, 31(1), 133-147.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3956\(96\)00047-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3956(96)00047-7)
- Rowe, K. S. (2019). Long term follow up of young people with chronic fatigue syndrome attending a pediatric outpatient service. *Frontiers in Pediatrics*, 7(21), 21. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00021>
- Rowe, K. S. & Moon, J. (2011). What is the natural history of chronic fatigue syndrome in young people? Oral presentation IACFS/ME biennial conference Ottawa. *Bulletin of the IACFS/ME*, 129.
<https://growthzonesitesprod.azureedge.net/wp-content/uploads/sites/1869/2020/11/IACFS-ME-Conference-Abstracts-Fall-2011.pdf>
- Rowe, K. S. & Rowe, K. J. (2002). Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In N. N. Singh, T. H. Ollendick & A. N. Singh (Hrsg.), *International Perspectives on Child and Adolescent Mental Health* (Bd. 2, S. 395-421). Elsevier. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1874-5911\(02\)80018-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1874-5911(02)80018-5)
- Rowe, P. C., Barron, D. F., Calkins, H., Maumenee, I. H., Tong, P. Y. & Geraghty, M. T. (1999). Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 135(4), 494-499.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70173-3](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70173-3)

- Rowe, P. C., Fontaine, K. R., Lauver, M., Jasion, S. E., Marden, C. L., Moni, M., Thompson, C. B. & Violand, R. L. (2016). Neuromuscular strain increases symptom intensity in chronic fatigue syndrome. *PLoS One*, *11*(7), e0159386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159386>
- Rowe, P. C., Marden, C. L., Flaherty, M. A. K., Jasion, S. E., Cranston, E. M., Fontaine, K. R. & Violand, R. L. (2018). Two-year follow-up of impaired range of motion in chronic fatigue syndrome. *The Journal of Pediatrics*, *200*, 249-253. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.012>
- Rowe, P. C., Marden, C. L., Flaherty, M. A. K., Jasion, S. E., Cranston, E. M., Johns, A. S., Fan, J., Fontaine, K. R. & Violand, R. L. (2014). Impaired range of motion of limbs and spine in chronic fatigue syndrome. *The Journal of Pediatrics*, *165*(2), 360-366. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.051>
- Rowe, P. C., Marden, C. L., Heinlein, S. & Edwards, C. C., 2nd. (2018). Improvement of severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome symptoms following surgical treatment of cervical spinal stenosis. *Journal of Translational Medicine*, *16*(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1397-7>
- Rowe, P. C., Marden, C. L., Jasion, S. E., Cranston, E. M., Flaherty, M. A. K. & Kelly, K. J. (2016). Cow's milk protein intolerance in adolescents and young adults with chronic fatigue syndrome. *Acta Paediatrica*, *105*(9), e412-e418. <https://doi.org/10.1111/apa.13476>
- Rowe, P. C., Underhill, R. A., Friedman, K. J., Gurwitt, A., Medow, M. S., Schwartz, M. S., Speight, N., Stewart, J. M., Vallings, R. & Rowe, K. S. (2017). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: A primer. *Frontiers in Pediatrics*, *5*, 121. <https://doi.org/10.3389/fped.2017.00121>
- Saris-Baglana, R. N., DeRosa, M. A., Raczek, A. E. & Ware, J. E. (2006). *Preliminary validation of the SF-10v2 for children among those with and without disabilities*. https://apha.confex.com/apha/134am/techprogram/paper_134676.htm (abgerufen am 28.10.2022)
- Scheibenbogen, C., Freitag, H., Blanco, J., Capelli, E., Lacerda, E. M., Authier, J., Meeus, M., Castro-Marrero, J., Nora-Krukke, Z., Oltra, E., Strand, E. B., Shikova, E., Sekulic, S. & Murovska, M. (2017). The European ME/CFS Biomarker Landscape project: An initiative of the European network EUROMENE. *Journal of Translational Medicine*, *15*(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1263-z>
- Scheibenbogen, C., Loebel, M., Freitag, H., Krueger, A., Bauer, S., Antelmann, M., Doehner, W., Scherbakov, N., Heidecke, H., Reinke, P., Volk, H. D. & Grabowski, P. (2018). Immunoabsorption to remove β_2 adrenergic receptor antibodies in chronic fatigue syndrome CFS/ME. *PLoS One*, *13*(3), e0193672. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193672>
- Scheibenbogen, C., Renz-Polster, H., Hohberger, B., Behrends, U., Schieffer, E., Schieffer, B. (2023). Post COVID und Post-Vakzin-Syndrom: Die Pandemie nach der Pandemie. *Deutsches Ärzteblatt*, *120*(13), A:566/B-485. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=230502>
- Scheibenbogen, C., Volk, H. D., Grabowski, P., Wittke, K., Giannini, C., Hoffmeister, B. & Hanitsch, L. G. (2014). Chronisches Fatigue-Syndrom: Heutige Vorstellung zur Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *tägliche praxis*, *55*, 567-574. https://immunologie.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc12/immunologie/Immundefekt-Ambulanz/Chronisches_Fatigue-Syndrom.pdf
- Scheibenbogen, C., Wittke, K., Hanitsch, L. G., Grabowski, P. & Behrends, U. (2019). Chronisches Fatigue-Syndrom/CFS: Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. *Arzteblatt Sachsen*, *30*(9), 26-30. https://cfc.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/kompetenzzentren/cfc/Landing_Page/sax1909_026.pdf
- Schnakenberg, E., Fabig, K. R., Stanulla, M., Strobl, N., Lustig, M., Fabig, N. & Schloot, W. (2007). A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, *6*, 6. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-6-6>
- Segal, T. Y., Hindmarsh, P. C. & Viner, R. M. (2005). Disturbed adrenal function in adolescents with chronic fatigue syndrome. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, *18*(3), 295-301. <https://doi.org/10.1515/jpem.2005.18.3.295>
- Seid, M., Limbers, C. A., Driscoll, K. A., Opiari-Arrigan, L. A., Gelhard, L. R. & Varni, J. W. (2010). Reliability, validity, and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (PedsQL) generic core scales and asthma symptoms scale in vulnerable children with asthma. *Journal of Asthma*, *47*(2), 170-177. <https://doi.org/10.3109/02770900903533966>
- Sepúlveda, N., Carneiro, J., Lacerda, E. M. & Nacul, L. C. (2019). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome as a hyper-regulated immune system driven by an interplay between regulatory T cells and chronic human herpesvirus infections. *Frontiers in Immunology*, *10*, 2684. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02684>
- Serafimova, T., Loades, M. E., Gaunt, D. & Crawley, E. (2021). Who should we ask about mental health symptoms in adolescents with CFS/ME? Parent-child agreement on the revised children's anxiety and depression scale. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, *367*-380. <https://doi.org/10.1177/1359104521994880>
- Shan, Z. Y., Barnden, L. R., Kwiatek, R. A., Bhuta, S., Hermens, D. F. & Lagopoulos, J. (2020). Neuroimaging characteristics of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A systematic review. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 335. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02506-6>
- Sheldon, R. S., Grubb, B. P., 2nd, Olshansky, B., Shen, W. K., Calkins, H., Brignole, M., Raj, S. R., Krahn, A. D., Morillo, C. A., Stewart, J. M., Sutton, R., Sandroni, P., Friday, K. J., Hachul, D. T., Cohen, M. I., Lau, D. H., Mayuga, K. A., Moak, J. P., Sandhu, R. K. & Kanjwal, K. (2015). 2015 heart rhythm society expert consensus statement on the

- diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*, 12(6), e41-63. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.03.029>
- Shikova, E., Reshkova, V., Kumanova capital A, C., Raleva, S., Alexandrova, D., Capo, N. & Murovska, M. (2020). Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 infections in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Medical Virology*, 92(12), 3682-3688. <https://doi.org/10.1002/jmv.25744>
- Shungu, D. C., Weiduschat, N., Murrrough, J. W., Mao, X., Pillemer, S., Dyke, J. P., Medow, M. S., Natelson, B. H., Stewart, J. M. & Mathew, S. J. (2012). Increased ventricular lactate in chronic fatigue syndrome. III. Relationships to cortical glutathione and clinical symptoms implicate oxidative stress in disorder pathophysiology. *NMR in Biomedicine*, 25(9), 1073-1087. <https://doi.org/10.1002/nbm.2772>
- Sigurdsson, B., Sigurjonsson, J., Sigurdsson, J. H., Thorkelsson, J. & Gudmundsson, K. R. (1950). A disease epidemic in Iceland simulating poliomyelitis. The *American Journal of Hygiene*, 52(2), 222-238. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119421>
- Similä, W. A., Halsteinli, V., Helland, I. B., Suvatne, C., Elmi, H. & Rø, T. B. (2020). Health-related quality of life in Norwegian adolescents living with chronic fatigue syndrome. *Health and Quality of Life Outcomes*, 18(1), 170. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01430-z>
- Similä, W. A., Nøst, T. H., Helland, I. B. & Rø, T. B. (2021). Factors related to educational adaptations and social life at school experienced by young people with CFS/ME: A qualitative study. *BMJ Open*, 11(11), e051094. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-051094>
- Similä, W. A., Rø, T. B. & Nøst, T. H. (2021). Experiences among school personnel and school nurses on educational adaptations for students with CFS/ME: A qualitative interview study. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 756963. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.756963>
- Singer, W., Sletten, D. M., Opfer-Gehrking, T. L., Brands, C. K., Fischer, P. R. & Low, P. A. (2012). Postural tachycardia in children and adolescents: What is abnormal? *The Journal of Pediatrics*, 160(2), 222-226. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.08.054>
- Sletten, D. M., Suarez, G. A., Low, P. A., Mandrekar, J. & Singer, W. (2012). COMPASS 31: A refined and abbreviated composite autonomic symptom score. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(12), 1196-1201. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.10.013>
- Słomko, J., Estévez-López, F., Kujawski, S., Zawadka-Kunikowska, M., Tafil-Klawe, M., Klawe, J. J., Morten, K. J., Szrajda, J., Murovska, M., Newton, J. L. & Zalewski, P. (2020). Autonomic phenotypes in chronic fatigue syndrome (CFS) are associated with illness severity: A cluster analysis. *Journal of Clinical Medicine*, 9(8), 2531. <https://doi.org/10.3390/jcm9082531>
- Smith, L., Crawley, E., Riley, M., McManus, M. & Loades, M. E. (2021). Exploring anhedonia in adolescents with chronic fatigue syndrome (CFS): A mixed-methods study. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 26(3), 855-869. <https://doi.org/10.1177/13591045211005515>
- Smith, M. S., Martin-Herz, S. P., Womack, W. M. & Marsigan, J. L. (2003). Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine. *Pediatrics*, 111(4), e376-e381. <https://doi.org/10.1542/peds.111.4.e376>
- Smith, M. S., Mitchell, J., Corey, L., Gold, D., McCauley, E. A., Glover, D. & Tenover, F. C. (1991). Chronic fatigue in adolescents. *Pediatrics*, 88(2), 195-202.
- Sotzny, F., Blanco, J., Capelli, E., Castro-Marrero, J., Steiner, S., Murovska, M. & Scheibenbogen, C. (2018). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 17(6), 601-609. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009>
- Sotzny, F., Filgueiras, I. S., Kedor, C., Freitag, H., Wittke, K., Bauer, S., Sepúlveda, N., Mathias da Fonseca, D. L., Baiocchi, G. C., Marques, A. H. C., Kim, M., Lange, T., Praça, D. R., Luebber, F., Paulus, F. M., De Vito, R., Jurisica, I., Schulze-Forster, K., Paul, F., . . . Scheibenbogen, C. (2022). Dysregulated autoantibodies targeting vaso- and immunoregulatory receptors in post COVID syndrome correlate with symptom severity. *Frontiers in Immunology*, 13, 981532. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.981532>
- Sozialdemokratische Partei Deutschlands, Bündnis 90/Die Grünen & Freie Demokraten. (2021). *Mehr Fortschritt wagen – Bündnis für Freiheit, Gerechtigkeit und Nachhaltigkeit: Koalitionsvertrag 2021–2025 zwischen der Sozialdemokratischen Partei Deutschlands (SPD), BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN und den Freien Demokraten (FDP)*. <https://www.bundesregierung.de/resource/blob/974430/1990812/04221173eef9a6720059cc353d759a2b/2021-12-10-koav2021-data.pdf?download=1>
- Speight, N. (2020). Severe ME in children. *Healthcare*, 8(3), 211. <https://doi.org/10.3390/healthcare8030211>
- Spinath, B., Stiensmeier-Pelster, J., Schöne, C. & Dickhäuser, O. (2012). *Skalen zur Erfassung der Lern- und Leistungsmotivation (SELLMO)* (2. Aufl.). Hogrefe.
- Steiner, S., Becker, S. C., Hartwig, J., Sotzny, F., Lorenz, S., Bauer, S., Lobel, M., Stittrich, A. B., Grabowski, P. & Scheibenbogen, C. (2020). Autoimmunity-related risk variants in PTPN22 and CTLA4 are associated with ME/CFS with infectious onset. *Frontiers in Immunology*, 11, 578. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00578>

- Stewart, J. M., Boris, J. R., Chelimsky, G. G., Fischer, P. R., Fortunato, J. E., Grubb, B. P., Heyer, G. L., Jarjour, I. T., Medow, M. S., Numan, M. T., Pianosi, P. T., Singer, W., Tarbell, S. & Chelimsky, T. C. (2018). Pediatric disorders of orthostatic intolerance. *Pediatrics*, *141*(1), e20171673. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1673>
- Stewart, J. M., Gewitz, M. H., Weldon, A., Arlievsky, N., Li, K. & Munoz, J. (1999). Orthostatic intolerance in adolescent chronic fatigue syndrome. *Pediatrics*, *103*(1), 116-121. <https://doi.org/10.1542/peds.103.1.116>
- Stewart, J. M., Gewitz, M. H., Weldon, A. & Munoz, J. (1999). Patterns of orthostatic intolerance: The orthostatic tachycardia syndrome and adolescent chronic fatigue. *The Journal of Pediatrics*, *135*(2), 218-225. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70025-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70025-9)
- Sulheim, D., Fagermoen, E., Winger, A., Andersen, A. M., Godang, K., Muller, F., Rowe, P. C., Saul, J. P., Skovlund, E., Oie, M. G. & Wyller, V. B. (2014). Disease mechanisms and clonidine treatment in adolescent chronic fatigue syndrome: A combined cross-sectional and randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, *168*(4), 351-360. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4647>
- Sunnquist, M., Nicholson, L., Jason, L. A. & Friedman, K. J. (2017). Access to medical care for Individuals with myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome: A call for centers of excellence. *Modern Clinical Medicine Research*, *1*(1), 28-35. <https://doi.org/10.22606/mcmr.2017.11005>
- Szklarski, M., Freitag, H., Lorenz, S., Becker, S. C., Sotzny, F., Bauer, S., Hartwig, J., Heidecke, H., Wittke, K., Kedor, C., Hanitsch, L. G., Grabowski, P., Sepúlveda, N. & Scheibenbogen, C. (2021). Delineating the association between soluble CD26 and autoantibodies against G-protein coupled receptors, immunological and cardiovascular parameters identifies distinct patterns in post-infectious vs. non-infection-triggered myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Immunology*, *12*, 644548. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.644548>
- Tanaka, H., Matsushima, R., Tamai, H. & Kajimoto, Y. (2002). Impaired postural cerebral hemodynamics in young patients with chronic fatigue with and without orthostatic intolerance. *The Journal of Pediatrics* *140*(4), 412-417. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.122725>
- Tanaka, M., Fukuda, S., Mizuno, K., Imai-Matsumura, K., Jodoi, T., Kawatani, J., Takano, M., Miike, T., Tomoda, A. & Watanabe, Y. (2008). Reliability and validity of the Japanese version of the Chalder Fatigue Scale among youth in Japan. *Psychological Reports*, *103*(3), 682-690. <https://doi.org/10.2466/pr0.103.3.682-690>
- The National Institute for Health and Care Excellence. (2021). *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: Diagnosis and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>
- Theoharides, T. C., Twahir, A., & Kempuraj, D. (2023). Mast cells in the autonomic nervous system and potential role in disorders with dysautonomia and neuroinflammation. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, Online-Vorveröffentlichung. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.10.032>
- Theorell, J., Bileviciute-Ljungar, I., Tesi, B., Schlums, H., Johnsgaard, M. S., Asadi-Azarbajani, B., Bolle Strand, E. & Bryceson, Y. T. (2017). Unperturbed cytotoxic lymphocyte phenotype and function in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Frontiers in Immunology*, *8*, 723. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00723>
- Corrigendum veröffentlicht 2019, *Frontiers in Immunology*, *10*, 350. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00350>
- Thomas, L. (2020). *Labor und Diagnose 2020 [Web-App]*. <https://www.labor-und-diagnose-2020.de> (Stand: 15.12.2022)
- Tidmore, T., Jason, L. A., Chappo-Kroger, L., So, S., Brown, A. & Silverman, M. (2015). Lack of knowledgeable healthcare access for patients with neuro-endocrine-immune diseases. *Frontiers in Clinical Medicine*, *2*(2), 46-54. https://www.researchgate.net/profile/Leonard-Jason/publication/269096352_Lack_of_knowledgeable_healthcare_access_for_patients_with_neuro-endocrine-immune_diseases/links/547f70080cf2ccc7f8b92142/Lack-of-knowledgeable-healthcare-access-for-patients-with-neuro-endocrine-immune-diseases.pdf
- Timbol, C. R. & Baraniuk, J. N. (2019). Chronic fatigue syndrome in the emergency department. *Open Access Emergency Medicine*, *11*, 15-28. <https://doi.org/10.2147/oaem.S176843>
- Tirelli, U., Marotta, G., Improta, S. & Pinto, A. (1994). Immunological abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*, *40*(6), 601-608. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1994.tb03511.x>
- Tirelli, V., Pinto, A., Marotta, G., Crovato, M., Quai, M., De Paoli, P., Galligioni, E. & Santini, G. (1993). Clinical and immunologic study of 205 patients with chronic fatigue syndrome: A case series from Italy. *Archives of Internal Medicine*, *153*(1), 116-120. <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410010136014>
- Tomas, C., Elson, J. L., Newton, J. L. & Walker, M. (2020). Substrate utilisation of cultured skeletal muscle cells in patients with CFS. *Scientific Reports*, *10*(1), 18232. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75406-w>
- Tomic, S., Brkic, S., Lendak, D., Maric, D., Medic Stojanoska, M. & Novakov Mikic, A. (2017). Neuroendocrine disorder in chronic fatigue syndrome. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *47*(4), 1097-1103. <https://doi.org/10.3906/sag-1601-110>
- Tomoda, A., Jhodoi, T. & Miike, T. (2000). Chronic fatigue syndrome and abnormal biological rhythms in school children. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, *8*(2), 29-37. https://doi.org/10.1300/J092v08n02_03

- Trivedi, M. S., Oltra, E., Sarria, L., Rose, N., Beljanski, V., Fletcher, M. A., Klimas, N. G. & Nathanson, L. (2018). Identification of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-associated DNA methylation patterns. *PLoS One*, *13*(7), e0201066. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201066>
- Tsai, S. Y., Chen, H. J., Lio, C. F., Kuo, C. F., Kao, A. C., Wang, W. S., Yao, W. C., Chen, C. & Yang, T. Y. (2019). Increased risk of chronic fatigue syndrome in patients with inflammatory bowel disease: A population-based retrospective cohort study. *Journal of Translational Medicine*, *17*(1), 55. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1797-3>
- Tziastoudi, M., Cholevas, C., Stefanidis, I. & Theoharides, T. C. (2022). Genetics of COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A systematic review. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *9*(11), 1838-1857. <https://doi.org/10.1002/acn3.51631>
- Tzur, I., Izhakian, S. & Gorelik, O. (2019). Orthostatic hypotension: Definition, classification and evaluation. *Blood Pressure*, *28*(3), 146-156. <https://doi.org/10.1080/08037051.2019.1604067>
- Underhill, R. A. & O'Gorman, R. (2006). Prevalence of chronic fatigue syndrome and chronic fatigue within families of CFS patients. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, *13*(1), 3-13. https://doi.org/10.1300/J092v13n01_02
- Vaes, A. W., Van Herck, M., Deng, Q., Delbressine, J. M., Jason, L. A. & Spruit, M. A. (2023). Symptom-based clusters in people with ME/CFS: An illustration of clinical variety in a cross-sectional cohort. *Journal of Translational Medicine*, *21*(1), 112. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-03946-6>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C., Verheugt, F. W. A. & Visser, F. C. (2020a). Numeric rating scales show prolonged post-exertional symptoms after orthostatic testing of adults with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Frontiers in Medicine*, *7*, 602894. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.602894>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C., Verheugt, F. W. A. & Visser, F. C. (2020b). Physical activity measures in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Correlations between peak oxygen consumption, the physical functioning scale of the SF-36 questionnaire, and the number of steps from an activity meter. *Journal of Translational Medicine*, *18*(1), 228. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02397-7>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C. & Visser, F. C. (2020a). Cerebral blood flow is reduced in severe myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients during mild orthostatic stress testing: An exploratory study at 20 degrees of head-up tilt testing. *Healthcare*, *8*(2), 169. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020169>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C. & Visser, F. C. (2020b). Validation of the severity of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome by other measures than history: Activity bracelet, cardiopulmonary exercise testing and a validated activity questionnaire: SF-36. *Healthcare*, *8*(3), 273. <https://doi.org/10.3390/healthcare8030273>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C. & Visser, F. C. (2021a). Compression stockings improve cardiac output and cerebral blood flow during tilt testing in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) patients: A randomized crossover trial. *Medicina*, *58*(1), 51. <https://doi.org/10.3390/medicina58010051>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C. & Visser, F. C. (2021b). Deconditioning does not explain orthostatic intolerance in ME/CFS (myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome). *Journal of Translational Medicine*, *19*(1), 193. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02819-0>
- van Campen, C. L. M. C., Rowe, P. C. & Visser, F. C. (2021c). Orthostatic symptoms and reductions in cerebral blood flow in long-haul COVID-19 patients: Similarities with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Medicina*, *58*(1), 28. <https://doi.org/10.3390/medicina58010028>
- van Campen, C. L. M. C., Verheugt, F. W. A., Rowe, P. C. & Visser, F. C. (2020). Cerebral blood flow is reduced in ME/CFS during head-up tilt testing even in the absence of hypotension or tachycardia: A quantitative, controlled study using Doppler echography. *Clinical Neurophysiology Practice*, *5*, 50-58. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.01.003>
- van Campen, C. L. M. C. & Visser, F. C. (2022a). Orthostatic intolerance in long-haul COVID after SARS-CoV-2: A case-control comparison with post-EBV and insidious-onset myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *Healthcare*, *10*(10), 2058. <https://doi.org/10.3390/healthcare10102058>
- van Campen, C. L. M. C. & Visser, F. C. (2022b). Psychogenic pseudosyncope: Real or imaginary? Results from a case-control study in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) patients. *Medicina*, *58*(1), 98. <https://doi.org/10.3390/medicina58010098>
- van Geelen, S. M., Bakker, R. J., Kuis, W. & van de Putte, E. M. (2010). Adolescent chronic fatigue syndrome: A follow-up study. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, *164*(9), 810-814. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.145>
- Van Oosterwijck, J., Marusic, U., De Wandele, I., Meeus, M., Paul, L., Lambrecht, L., Moorkens, G., Danneels, L. & Nijs, J. (2021). Reduced parasympathetic reactivation during recovery from exercise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, *10*(19), 4527. <https://doi.org/10.3390/jcm10194527>
- VanNess, J. M., Snell, C. R. & Stevens, S. R. (2007). Diminished cardiopulmonary capacity during post-exertional malaise. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, *14*(2), 77-85. https://doi.org/10.1300/J092v14n02_07
- Varni, J. W. & Burwinkle, T. M. (2006). The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: A population-based study. *Health and Quality of Life Outcomes*, *4*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-26>

- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Katz, E. R., Meeske, K. & Dickinson, P. (2002). The PedsQL in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory generic core scales, Multidimensional Fatigue Scale, and cancer module. *Cancer*, 94(7), 2090-2106. <https://doi.org/10.1002/cncr.10428>
- Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M. & Skarr, D. (2003). The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*, 3(6), 329-341. [https://doi.org/https://doi.org/10.1367/1539-4409\(2003\)003<0329:TPAAPP>2.0.CO;2](https://doi.org/https://doi.org/10.1367/1539-4409(2003)003<0329:TPAAPP>2.0.CO;2)
- Varni, J. W., Limbers, C. A. & Burwinkle, T. M. (2007). How young can children reliably and validly self-report their health-related quality of life?: An analysis of 8,591 children across age subgroups with the PedsQL 4.0 generic core scales. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5, 1. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-1>
- Varni, J. W., Seid, M. & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 39(8), 800-812. <https://doi.org/10.1097/00005650-200108000-00006>
- Wagner, D., Nisenbaum, R., Heim, C. M., Jones, J. F., Unger, E. R. & Reeves, W. C. (2005). Psychometric properties of the CDC Symptom Inventory for assessment of chronic fatigue syndrome. *Population Health Metrics*, 3, 8. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-3-8>
- Walsh, C. M., Zainal, N. Z., Middleton, S. J. & Paykel, E. S. (2001). A family history study of chronic fatigue syndrome. *Psychiatric Genetics*, 11(3), 123-128. <https://doi.org/10.1097/00041444-200109000-00003>
- Walsh, R. S., Denovan, A., Drinkwater, K., Reddington, S. & Dagnall, N. (2020). Predicting GP visits: A multinomial logistic regression investigating GP visits amongst a cohort of UK patients living with myalgic encephalomyelitis. *BMC Family Practice*, 21(1), 105. <https://doi.org/10.1186/s12875-020-01160-7>
- Wang, Z., Waldman, M. F., Basavanahally, T. J., Jacobs, A. R., Lopez, G., Perichon, R. Y., Ma, J. J., Mackenzie, E. M., Healy, J. B., Wang, Y. & Hersey, S. A. (2022). Autoimmune gene expression profiling of fingerstick whole blood in chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 20(1), 486. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03682-3>
- Webb, C. M., Collin, S. M., Deave, T., Haig-Ferguson, A., Spatz, A. & Crawley, E. M. (2011). What stops children with a chronic illness accessing health care: A mixed methods study in children with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *BMC Health Services Research*, 11, 308. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-308>
Correction veröffentlicht 2023, *BMC Health Services Research*, 23(1), 443. <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09485-6>
- Williams, T. E., Chalder, T., Sharpe, M. C. & White, P. D. (2017). Heterogeneity in chronic fatigue syndrome – Empirically defined subgroups from the PACE trial. *Psychological Medicine*, 47(8), 1454-1465. <https://doi.org/10.1017/s0033291716003615>
- Wilshire, C. E., Kindlon, T., Courtney, R., Matthees, A., Tuller, D., Geraghty, K. J. & Levin, B. D. (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 Psychology*, 6(1), 6. <https://doi.org/10.1186/s40359-018-0218-3>
- Winger, A., Kvarstein, G., Wyller, V. B., Ekstedt, M., Sulheim, D., Fagermoen, E., Smastuen, M. C. & Helseth, S. (2015). Health related quality of life in adolescents with chronic fatigue syndrome: A cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 13, 96. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0288-3>
- Wirth, K. J. & Scheibenbogen, C. (2020). A unifying hypothesis of the pathophysiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against β -adrenergic receptors. *Autoimmunity Reviews*, 19(6), 102527. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102527>
- Wirth, K. J. & Scheibenbogen, C. (2021). Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 162. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02833-2>
- Wormgoor, M. E. A. & Rodenburg, S. C. (2021). The evidence base for physiotherapy in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome when considering post-exertional malaise: A systematic review and narrative synthesis. *Journal of Translational Medicine*, 19(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02683-4>
- Wormgoor, M. E. A., & Rodenburg, S. C. (2023). Focus on post-exertional malaise when approaching ME/CFS in specialist healthcare improves satisfaction and reduces deterioration. *Frontiers in Neurology*, 14, 1247698. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1247698>
- Wu, T. Y., Khorramshahi, T., Taylor, L. A., Bansal, N. S., Rodriguez, B. & Rey, I. R. (2022). Prevalence of aspergillus-derived mycotoxins (ochratoxin, aflatoxin, and gliotoxin) and their distribution in the urinalysis of ME/CFS patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2052. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042052>
- Wyller, V. B., Due, R., Saul, J. P., Amlie, J. P. & Thaulow, E. (2007). Usefulness of an abnormal cardiovascular response during low-grade head-up tilt-test for discriminating adolescents with chronic fatigue from healthy controls. *American Journal of Cardiology*, 99(7), 997-1001. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.10.067>
- Yang, C. A., Bauer, S., Ho, Y. C., Sotzny, F., Chang, J. G. & Scheibenbogen, C. (2018). The expression signature of very long non-coding RNA in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 231. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1600-x>

- Yang, M., Keller, S. & Lin, J. S. (2019). Psychometric properties of the PROMIS Fatigue Short Form 7a among adults with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Quality of Life Research*, 28(12), 3375-3384. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02289-4>
- Yilmaz-Oner, S., Ilhan, B., Can, M., Alibaz-Oner, F., Polat-Korkmaz, O., Ozen, G., Mumcu, G., Kremers, H. M., Tuğlular, S. & Direskeneli, H. (2017). Fatigue bei systemischem Lupus erythematosus: Assoziation mit Krankheitsaktivität, Lebensqualität und psychologischen Faktoren. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 76(10), 913-919. <https://doi.org/10.1007/s00393-016-0185-0>
- Yin, Z. H., Wang, L. J., Cheng, Y., Chen, J., Hong, X. J., Zhao, L. & Liang, F. R. (2021). Acupuncture for chronic fatigue syndrome: An overview of systematic reviews. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 27(12), 940-946. <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3195-3>
- Yu, X., Li, H., Murphy, T. A., Nuss, Z., Liles, J., Liles, C., Aston, C. E., Raj, S. R., Fedorowski, A. & Kem, D. C. (2018). Angiotensin II type 1 receptor autoantibodies in postural tachycardia syndrome. *Journal of the American Heart Association*, 7(8), e008351. <https://doi.org/10.1161/jaha.117.008351>
- Zhang, L., Gough, J., Christmas, D., Matthey, D. L., Richards, S. C., Main, J., Enlander, D., Honeybourne, D., Ayres, J. G., Nutt, D. J. & Kerr, J. R. (2010). Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *Journal of Clinical Pathology*, 63(2), 156-164. <https://doi.org/10.1136/jcp.2009.072561>
- Zhang, X., Wang, M. & Zhou, S. (2020). Advances in clinical research on traditional Chinese medicine treatment of chronic fatigue syndrome. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2020(8), 1-10. <https://doi.org/10.1155/2020/4715679>
- Zhao, T., Cox, I. A., Ahmad, H., Campbell, J. A., Hensher, M., Palmer, A. J., Kelly, R. M., Rogerson, M. J., Wills, K., & de Graaff, B. (2023). The economic burden of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in Australia. *Australian Health Review*, 47(6), 707-715. <https://doi.org/10.1071/ah23106>
- Zucco, G. M. & Doty, R. L. (2021). Multiple chemical sensitivity. *Brain Sciences*, 12(1), 46. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010046>

Anhang

Anhang A: Geräte und Verbrauchsmaterial

Tabelle A1. Geräte

Gerät	Hersteller	Modell
Blutdruckmessgerät	GE Healthcare	Dinamap V100
Blutdruckmanschetten	Critikon	DURA-CUF 17–25 cm
	Critikon	DURA-CUF 23–33 cm
	Critikon	DURA-CUF 31–40 cm
Ohrthermometer	Braun	ThermoScan PRO 6000
Otoskop	HEINE Optotechnik	EN 90 DUO
Ohrtrichter	HEINE Optotechnik	UniSpec Einweg- Trichter, Ø 2,5 mm
	HEINE Optotechnik	UniSpec Einweg- Trichter, Ø 4,0 mm
Säulenwaage	seca	799 ¹
	seca	920 ²
Stadiometer	ulmer	BUSSE
Stethoskop	Littmann	2813 3M Classic II S.E.

¹ Nur ambulant. ² Nur (teil)stationär.

Tabelle A2. Verbrauchsmaterial

Material	Hersteller	Modell	Größe
Augentropfen	Pharma Stulln	Mydriaticum Stulln UD	0,4 ml
<i>aqua ad iniectabile</i>	Braun	-	10,0 ml
Betäubungspflaster	AstraZeneca	EMLA	10,0 cm ²
Blutentnahmeröhrchen			
Blutsenkung ¹	Sarstedt	S-Sedivette	4 NC/3,5 ml
EDTA	Sarstedt	S-Monovette	1,2/2,7/4,9/9,0 ml
Glucose	Sarstedt	S-Monovette	2,7 ml
Lithium-Heparin	Sarstedt	S-Monovette	1,1/9,0 ml
Lithium-Heparin- <i>Trace</i> ¹	Sarstedt	S-Monovette	7,5 ml
Serum (Gel) ¹	Sarstedt	S-Monovette	1,1/2,7/4,5 ml
Einmal-Injektions-Kanüle ²	Braun	Sterican	-
Einmalspritzen	Braun	Injekt Solo	2,0/10,0 ml
Gamma-Interferon-Test	QIAGEN	QuantiFERON-TB Gold Plus	4 x 1,0 ml
Handschuhe	Abena	Classic	-
Hautantiseptikum	Schülke & Mayr	Octeniderm	-
Heparin-Natrium	ratiopharm	Heparin-Natrium-5000-	5.000 I.E./0,2 ml
Injektionslösung ²		ratiopharm	
Holzmundspatel	Seidel medipool	-	-
Multiflykanüle	Sarstedt	Safety-Multifly-Kanüle	Ø 0,6 x 19,0/ 0,8 x 19,0 mm
Röhrchen ²	Greiner Bio-One	CELLSTAR	15,0 ml
Schraubbecher	Sarstedt	-	100 ml
Stuhlröhrchen	Sarstedt	Schraubverschluss	Ø 20 x 76 mm
Venenstauer	medimex	Classic	-
Wundverband	BSN medical	Covermed	4,0 cm x 5,0 cm
Zellstofftupfer	Lohmann & Rauscher International	Zelletten	5,0 x 4,0 cm

¹ Nur (teil)stationär. ² Nur ambulant. ³ Variierte je nach Tiermotiv. EDTA: Ethylendiamintetraacetat.

Anhang B: Dokumentationsbögen

Anhang B1: Zielgrößen.

Tabelle B1. Zielgrößen

Zielgröße	Dokumentationsbogen		
Epidemiologie		Klinische Untersuchung ²	Supplement
Alter	Stammdaten	Technische Untersuchungen ³	Supplement
Geschlecht	Stammdaten	10 Minuten-Stehetest	Untersuchungsblatt für die Orthostatische Intoleranz
Familienanamnese	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld	Versorgungssituation	
Ätiologie und Pathogenese		Sozialanamnese	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Initialer Infekt	Supplement	Erstkontakt	Stammdaten
Additive Stressoren	Supplement	Wohnort	Stammdaten
Angeborene Immundefekte	Medizinische Vorgeschichte	Versicherungsstatus	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Vorerkrankungen	Medizinische Vorgeschichte	Überweisender Arzt	Stammdaten
Impfstatus	Medizinische Vorgeschichte	Regulärer Arzt	Stammdaten
Reiseanamnese	Medizinische Vorgeschichte	Gesundheitsleistungen	Supplement
Klinisches Bild		Zeit bis Vorstellung nach initialer Symptomatik	Supplement
Anzahl febrifer Episoden ²	Supplement	Zeit bis TR nach initialer Symptomatik	Supplement
Komorbiditäten	Medizinische Vorgeschichte	Zeit bis Diagnosestellung	Supplement
Funktionseinschränkung ¹	Bell-Score	Hilfsbedürftigkeit im Alltag	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Ausmaß und Schweregrad der Fatigue ¹	<i>Chalder Fatigue Scale</i>		
Initiale Symptomatik	<i>Symptom Inventory</i>		
Aktuelle Symptomatik ¹	<i>Symptom Inventory Tonset</i>		
Lebensqualität ¹	<i>Short Form-36 Health Survey</i> , <i>PedsQL</i>		

Zielgröße	Dokumentationsbogen
Pflegegrad	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Grad der Behinderung	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Schulsituation	
Ausbildungsstand	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Schulfehltag ²	Supplement
Hausunterricht	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Diagnose	
Diagnosekriterien ¹	CCC, CDW-R, Fukuda-Kriterien
Therapie	
Therapieverfahren	Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld
Medikamente,	Fragen zu Medikation, Familie und
Nahrungsergänzungsmittel	sozialem Umfeld

Erhebungzeitpunkt bei Rekrutierung (TR). Ausgewählte Zielgrößen zusätzlich¹ bei allen Follow-ups (klinische Untersuchung insofern Termin vor Ort) bzw.

²6 Monate nach TR. ³Externe Befunde miteinbezogen. Bell-Score: *Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale*. PedSQL: *Pediatric Quality of Life Inventory*. CCC: Kanadische Konsensuskriterien. CDW-R: Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen.

Detaillierte Informationen sind den einzelnen Fragebögen im Folgenden zu entnehmen. Nicht dargestellt sind „Stammdaten“, „Supplement“ und

das „Untersuchungsblatt für die Orthostatische Intoleranz“, welche lediglich der internen Dokumentation dienen, sowie aus urheberrechtlichen

Gründen SF-36 (Morfeld et al., 2011) und PedSQL (Vanni et al., 2001), für die eine Lizenz erworben wurde.

Anhang B2: Medizinische Vorgeschichte.

Patienten-Aufkleber

Zutreffendes bitte ankreuzen und durch Unterstreichen im Text bzw. Textergänzungen spezifizieren!

Angeborener Immundefekt / Wanzeichen

- nein ja Bekannter angeborenen/wobener Immundefekt (falls erworben, durch HIV, Transplantation, sonstige Zytostatika/Immunsuppressive)
- nein ja Bekannte Gefäßstörung/Entwicklungsverzögerung (gehilft, motorisch, global)
- nein ja 2-8 Minorfektionen pro Jahr (grppaler Infekt, Tonsillitis, Pharyngitis, Otitis media, Lymphknotenabszess am Hals, Bronchitis, Gastroenteritis)
- nein ja Majorfektionen (z.B. Pneumonie, Sepsis, Meningitis, sept. Arthritis, Osteomyelitis, Empyem, tiefe Abszesse)
- nein ja Ungewöhnliche Erreger (Pflanz, Pseudomonaden, andere :.....)
- nein ja Chronisch-wiederkehrende Infektionen (.....)
- nein ja Dauerschäden nach Residuen von Infektionen (z.B. Bronchiektasen, Narben, Nagelverlust, andere :.....)
- nein ja Granulome (sarcoid-like lesions“, z.B. der Haut, des Darm, an anderer Lokalisation :.....)
- nein ja Rezidivierendes Fieber (unklarer Genese) (Frequenz :.....)
- nein ja Unklarer Hautausschlag / Ekzem
- nein ja Lymphoproliferation (chron. Lymphozytose, chron/rez. LK-Schwellung, chron. Splenomegalie)
- nein ja Chronische Darmentzündung (welche Diagnose :.....)

Sonstige Vorerkrankungen / Komorbiditäten

- nein ja Infektöse Mononukleose (wann/wowie diagnostiziert :.....)
- nein ja Bekannte(s) Fibromyalgie / Ehler-Danlos-Syndrom / Reizdarmsyndrom (Diagnosejahr :.....)
- nein ja Virusinfektionen mit bek. Erreger (Grippe /Influenza, Hepas labialis/HSV, Windpocken/Zoster, Masern, Mumps, Röteln, Drei-Tage-Fieber/Pyriasis Rosea/HV6/7, andere :.....)
- nein ja Bakterielle Infektionen mit bek. Erreger (Scharlach/GAS), andere :.....)
- nein ja Fieberhafte Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, wie/viele :.....)
- nein ja Entzündliche, nicht fieberhafte Erkrankungen in den letzten 6 Monaten, wie/viele :.....)
- nein ja Gehäufte Dysmenorrhoe in den letzten 6 Monaten :.....)
- nein ja Allergien (Pollen/Gräser, Tierhaare, Insektengift, Medikamente, andere :.....)
- nein ja Nahrungsmittelnunverträglichkeiten (Milch, Soja, Weizen, Eier :.....)
- nein ja Vorbestimmte Alkoholunverträglichkeit (starke Wirkung/ Kater bereits nach geringen Mengen)

- nein ja Bekannte Autoimmunerkrankung (Thyreoiditis, D.m. Typ I, Immundefizienz (welche), andere :.....)
- nein ja Transplantation (.....)
- nein ja Transfusions/Eblprodukte (welche/wann :.....)
- nein ja Andere Vorerkrankungen (welche :.....)
- nein ja Weitere behandelnde Ärzte (Endokrinologe, Kardiologe, Rheumatologe, Neurologe, andere :.....)

Impfungen

- nein ja Standard (gemäß STIKO-Empfehlung) Standard (unvollständig)
- innerhalb der letzten 6 Monate
- Zusätzliche Impfungen (Influenza, FSME, HPV, Gelbfieber, andere :.....)

Ausschlusskriterien

- nein ja Operationen (welche :.....)
- nein ja Drogenkonsum (Alkohol, Nikotin, andere :.....)
- nein ja Syphilis / Lyme Disease (wann diagnostiziert :.....)
- nein ja Schwere Organstörung (z.B. Empysem, Leberzirrhose, Primäre biliäre Zirrhose, Herzkrankungen mit einer Ejektionsfraktion <40%, chronisches Nierenversagen)
- nein ja Krebserkrankung (Leukämie/Lymphom), andere :.....)
- nein ja Chronische Infektionen (z.B. HIV/AIDS, Hepatitis B/C)
- nein ja Bekannte rheumatische und chronisch entzündliche Erkrankungen (z.B. SLE, Sjögren-Syndrom, Rheumatoide Arthritis, chron. entzündliche Darmerkrankungen, chron. Pancreatitis, andere :.....)
- nein ja Schwerwiegende neurologische Erkrankungen (z.B., MS, Epilepsie, neuromuskuläre Erkrankungen, andere :.....)
- nein ja Schlaganfall / Schädel-Hirn-Trauma mit kognitiven Ausfällen
- nein ja Krankheiten, die einer systemischen Behandlung bedürfen (z.B. einer Organ- oder Brustamzentransplantation, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie)
- nein ja Schwerwiegende endokrine Krankheiten (Hypophysenunterfunktion, Nebenniereninsuffizienz)
- nein ja Primäre Schlafstörungen (z.B. Schlafapnoesyndrom, Narcolepsie)
- nein ja Psychiatrische Erkrankungen (Bipolare affektive Störung, Schizophrenie, Wahnhafte Störungen, organische Hirnkrankheiten, Demenz, andere :.....)
- nein ja Schwere depressive Störung mit manischen oder depressiven Phasen
- nein ja Anorexia nervosa, Bulimia nervosa
- Kein Ausschlusskriterium liegt vor**

Anhang B3: Fragen zu Medikation, Familie und sozialem Umfeld.

Patienten-Aufkleber



#DIEDEUTSCHEN
UNIVERSITÄTSKLINIKA

Klinikum rechts der Isar
Ansatz des öffentlichen Rechts

Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin



Mitglied des Roman-Herzog-
Krebszentrums (RHCC)

Univ.-Prof. Dr. Stefan Burchach
Direktor

Univ.-Prof. Dr. Uta Behrends
Leitende Oberärztin

Kölner Platz 1
80904 München
E-Mail: Uta.Behrends@klinik.uni.de
Mobilteil.: 0175 4181040
Tel.: 089/ 3058 - 2793
Fax: 089/ 3058 - 3800
www.kinderklinik-muenchen-schwabing.de

MUC-pedCFS Fragen zur Medikation, zur Familie und zum sozialen Umfeld

Liebe/r Patient/-in, liebe Sorgeberechtigte,
bitte füllen Sie die untenstehenden Fragen möglichst vollständig vor. Deinem/Ihres Kindes
ersten Treffen mit uns aus.

Kreuzen Sie dazu jeweils das, was auf Dich/Ihr Kind zutrifft an. Wenn Dir/Ihnen dabei
eventuell noch Ergänzungen einfallen, kannst Du/können Sie dies sehr gerne in Klammern
dazu schreiben.

Solltest/n Du/Sie eventuell bei der Bearbeitung der Frage unsicher sein, stellen Sie die Frage
gerne zurück bis wir uns persönlich sehen.

Die Fragen helfen uns dabei, schon vorab möglichst viel über Dich/Ihr Kind zu erfahren,
damit wir Dich/Ihr Kind bei den persönlichen Treffen so genau wie möglich beraten und
Dir/Ihrem Kind so gut wie möglich helfen können!

1.) Medikamente

Hat/sit Du/Ihr Kind in den letzten 6 Monaten vor Beginn der aktuellen CFS/ME-Symptomatik
Medikamente eingenommen?

- nein ja, folgende
- Sind bei Dir/Ihrem Kind dabei **Medikamentenunverträglichkeiten**/Nebenwirkungen
aufgefallen? nein ja, folgende

2.) Reisen

Hat/sit Du/Ihr Kind innerhalb der letzten 6 Monate vor Beginn der aktuellen CFS/ME-
Symptomatik Reisen außerhalb Deutschlands unternommen?

- nein ja
- Europa : Afrika :
- Asien : Australien :
- Nordamerika : Südamerika :

3.) Kontakt zu Landwirtschaft/Nutztiere(n) und/oder Haustieren

- nein ja Landwirtschaft / Nutztiere (welche :)
- nein ja Forstwirtschaft
- nein ja Haustiere (welche :))

4.) Medizinische Informationen zur Familie

Die folgenden Fragen beziehen sich nicht auf Dich/Ihr Kind, sondern auf Deine Familie/die
Familie der/s Patient/en (dazu zählen Eltern, Großeltern, Onkel und Tanten, Geschwister):

- nein ja Besteht eine Blutsverwandtschaft zwischen den Eltern?
(falls ja, welcher Grad :)
- nein ja Liegt das Herkunftsland der Eltern außerhalb von Deutschland?
(falls ja, wo :))
- nein ja Wieviele (Halb)Geschwister hast Du/hat Ihr Kind?
- nein ja Gab es bereits Fälle von Infektöser Mononukleose / Pfeifferschem
Drüsenfieber? (falls ja, wer :))
- nein ja Sind Immundefekte in der Familie bekannt? (falls ja, welcher / bei
wem :))
- nein ja Sind Krebserkrankungen bekannt? (falls ja, bei wem, welche
Erkrankung, erfolgte die Diagnose im Alter über oder unter 50 Jahren :
.....))
- nein ja Sind sonstige Blutkrankungen bekannt? (falls ja, welche/bei wem:
.....))
- nein ja Sind Autoimmunerkrankungen bekannt? (M. Hashimoto, Diabetes
Typ 1, Neurodermitis, rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose,
Systemischer Lupus erythematodes, Immundefizienz (welche), andere:
.....))
- nein ja Wurde bereits ME/CFS in der Familie diagnostiziert? (falls ja, bei
wem :))
- nein ja Liegen Allergien in der Familie vor? (falls ja, bei wem/welche :
.....))
- nein ja Sind sonstige Erkrankungen in der Familie bekannt? (falls ja, welche :
.....))

5.) Sport und Soziales

a) Familienstand: Ledig Liert Verheiratet Geschieden

b) Ausbildungsstand:

- Kindertagesstätte, Kindergartenbesuch geplant ab 20....
- Kindergarten, Schulbesuch geplant ab 20....
- Grundschule, Klasse: Notenschnitt: Schulwechsel geplant ab 20....
- Hauptschule, Klasse: Notenschnitt: Abschluss geplant in 20....
- Realschule, Klasse: Notenschnitt: Abschluss geplant in 20....
- Gymnasium, Klasse: Notenschnitt: Abschluss geplant in 20....
- Fachoberschule (FOS), Abschluss geplant in 20....
- Berufsbildende Schule (BBS), Abschluss geplant in 20....
- Montessori-Schule Abschluss geplant in 20....
- Studium, seit/20...., Fachgebiet:
- Sonstige Berufsausbildung, seit/20...., Fachgebiet:
- Berufstätig, seit/20...., Beruf:

c) Fehlzeiten in Ausbildung und Beruf:

- Nein
- Ja, wiederholt wegen ME/CFS seit
- Ja, dauerhaft wegen ME/CFS seit
- Ja, deshalb Hausunterricht seit

d) Wohnsituation:

- Alleine
- WG
- bei den Eltern/ Elternteil
- Sorgerecht: Beide Elternteile Mutter Vater
- mit Partner/-in
- mit Pflegekraft

e) Sport

Regelmäßige sportliche Aktivität (> 15 min/Tag) vor ME/CFS:

- 1x/Woche 2x/Woche 3 x/Woche > 3x/Woche

Welche :

Regelmäßige sportliche Aktivität (> 15 min/Tag) aktuell:

- 1x/Woche 2x/Woche 3 x/Woche > 3x/Woche

Welche :

f) Unterstützung im Alltag/ Pflegebedürftigkeit/ Schwerbehinderung

Angewiesen auf Hilfe/Unterstützung im Alltag in für das Alter unüblichem Maße:

- Nein Ja (durch wen/wobei :

Pflegegrad:

- Nein
- Pflegegrad beantragt/20...., aber abgelehnt
- Grad 1 Grad 2 Grad 3 Grad 4 Grad 5 Grad 6 seit 20....

Anerkennung Schwerbehinderung:

- Nein Ja (wieviel: seit/20.... Antrag wurde abgelehnt

g) Berufliche Situation der Eltern:

.....

6.) Versicherungsstatus

- gesetzlich
- privat
- Selbstzahler

Anhang B4: Bell Chronic Fatigue Immune Dysregulation Syndrome Disability Scale (Bell,

1994).

Patienten-Aufkleber

Bell-Score, modifiziert

Diese Punkteskala dient als Messinstrument für die Schwere, der durch die Erkrankung hervorgerufenen Einschränkungen.

Bitte umkreisen Sie die Zahl, die am besten auf Sie zutrifft.

- 100** Keine Symptome in Ruhe; keine Symptome in Ruhe und bei körperlicher Belastung; insgesamt ein normales Aktivitätsniveau; ohne Schwierigkeiten in der Lage, regulär am Kindergarten- bzw. Schulbetrieb teilzunehmen.
- 90** Keine Symptome in Ruhe; leichte Symptome bei körperlicher und geistiger Belastung; insgesamt ein normales Aktivitätsniveau; ohne Schwierigkeiten in der Lage, regulär am Kindergarten- bzw. Schulbetrieb teilzunehmen.
- 80** Leichte Symptome in Ruhe; die Symptome verstärken sich durch Belastung; nur bei Tätigkeiten, die anstrengend sind, ist eine geringfügige Leistungseinschränkung spürbar; mit Schwierigkeiten in der Lage, *körperlich anstrengende Aktivitäten* (z.B. *Herumtoben auf dem Spielplatz; Fahrrad fahren; Sportunterricht; Musizieren u.a.*) in Kindergarten- bzw. Schulbetrieb auszuüben.
- 70** Leichte Symptome in Ruhe; deutliche Begrenzungen in den täglichen Aktivitäten spürbar; der funktionelle Zustand beträgt insgesamt etwa 90% der Norm – mit Ausnahme von körperlich anstrengenden Aktivitäten (s.o.); mit Schwierigkeiten in der Lage, regulär am Kindergarten- bzw. Schulbetrieb teilzunehmen.
- 60** Leichte Symptome in Ruhe; deutliche Begrenzungen in den täglichen Aktivitäten spürbar; der funktionelle Zustand beträgt insgesamt etwa 70%–90% der Norm; Unfähig, regulär an allen Aktivitäten in Kindergarten- bzw. Schulbetrieb teilzunehmen; aber in der Lage, regelmäßig Kindergarten- bzw. Schule zu besuchen, wenn körperlich anstrengende Aktivitäten (s.o.) gemieden bzw. bei Bedarf Ruhepausen eingelegt werden können.
- 50** Mittelschwere Symptome in Ruhe; mittelschwere bis schwere Symptome bei körperlicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 70% der Norm reduziert; unfähig, anstrengende Aktivitäten auszuüben, aber in der Lage, *ruhige Tätigkeiten* (z.B. *Lesen; Malen oder Basteln; Spiele im Sitzen; Hausaufgaben am Schreibtisch*) für 4-5 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
- 40** Mittelschwere Symptome in Ruhe; mittelschwere bis schwere Symptome bei Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50%-70% der Norm reduziert; unfähig, anstrengende Aktivitäten (s.o.) auszuüben, aber in der Lage, ruhige Tätigkeiten (s.o.) für 3-4 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
- 30** Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50% der Norm reduziert; in der Regel ans Haus gefesselt; unfähig, anstrengende Aktivitäten (s.o.) durchzuführen, aber in der Lage, ruhige Tätigkeiten (s.o.) für 2-3 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
- 20** Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 30%-50% der Norm reduziert; bis auf seltene Ausnahmen unfähig, das Haus zu verlassen; den größten Teil des Tages ans Bett gefesselt; unfähig, sich mehr als 1 Stunde am Tag zu *konzentrieren* (z.B. *unfähig beim Vorlesen zu folgen, selbst zu lesen, Brettspiele aufmerksam zu Ende zu spielen und/oder Hausaufgaben zu erledigen*).
- 10** Schwere Symptome in Ruhe; die meiste Zeit bettlägerig; ein Verlassen des Hauses ist nicht möglich; deutliche kognitive Symptome, die eine Konzentration verhindern (s.o.).
- 0** Ständig schwere Symptome; immer ans Bett gefesselt; unfähig zu einfachsten Pflegemaßnahmen (selbständiges Anziehen, Zähne putzen und/oder Haare kämmen).

Anhang B5: Chalder Fatigue Scale (Chalder et al., 1993).

Patienten-Aufkleber

Chalder Fatigue Scale

	<i>weniger als üblich</i>	<i>nicht mehr als üblich</i>	<i>mehr als üblich</i>	<i>sehr viel mehr als üblich</i>
1. Ist Müdigkeit ein Problem für Sie?	0	1	2	3
2. Müssen Sie öfter ausruhen?	0	1	2	3
3. Fühlen Sie sich müde oder schläfrig?	0	1	2	3
4. Haben Sie Schwierigkeiten, Dinge in Angriff zu nehmen?	0	1	2	3
5. Mangelt es Ihnen an Energie?	0	1	2	3
6. Haben Sie weniger Kraft in Ihren Muskeln?	0	1	2	3
7. Fühlen Sie sich schwach?	0	1	2	3
8. Fällt es Ihnen schwer, sich zu konzentrieren?	0	1	2	3
9. Passieren Ihnen Versprecher beim Reden?	0	1	2	3
10. Fällt es Ihnen schwer, klar zu denken?	0	1	2	3
	<i>besser als üblich</i>	<i>nicht schlechter als üblich</i>	<i>schlechter als üblich</i>	<i>sehr viel schlechter als üblich</i>
11. Wie ist Ihr Gedächtnis?	0	1	2	3

Anhang B6: Symptom Inventory (Tonset) modifiziert nach Wagner et al. (2005).

Patienten-Aufkleber

Symptom Inventory

Bitte kreuzen Sie für jedes Symptom die auf Die/Di/Ihr Kind zureichende Häufigkeit und den Schweregrad an!
 Sollte bei Dir/Ihrem Kind ein Symptom nicht vorliegen, kreuzen Sie bitte die „0“ in der Spalte „Schweregrad“ an!

Symptom	Häufigkeit				Schweregrad			
	Selten	Manchmal	Häufig	Immer	Nicht	Leicht	Mittel	Schwer
Erdigke								
Post-exertionelle Malaise*	1	2	3	4	0	1	2	3
Erschöpfung	1	2	3	4	0	1	2	3
Bedarf von Ruhepausen	1	2	3	4	0	1	2	3
Leistungseinschränkungen im Alltag	1	2	3	4	0	1	2	3
Stress wird nicht vertragen	1	2	3	4	0	1	2	3
<i>* Post-exertionelle Malaise (PEM) beschreibt eine übermäßige mentale/körperliche Erschöpfung nach Anstrengung.</i>								
Schmerzen								
Muskelschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Gelenkschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Kopfschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Kognitive Leistungen								
Erinnerungsschwierigkeiten	1	2	3	4	0	1	2	3
Konzentrationsprobleme	1	2	3	4	0	1	2	3
mentale Erschöpfung	1	2	3	4	0	1	2	3
Schwächen	1	2	3	4	0	1	2	3
Stimmungsschwankungen	1	2	3	4	0	1	2	3
Aufmerksamkeit beim Lesen	1	2	3	4	0	1	2	3
Kardiell								
Herzrasen	1	2	3	4	0	1	2	3
Schwindel beim Aufstehen	1	2	3	4	0	1	2	3
Schwindel beim Gehen	1	2	3	4	0	1	2	3
Neutere Symptome								
Schlaf führt zu keiner Erholung	1	2	3	4	0	1	2	3
Schlafstörungen	1	2	3	4	0	1	2	3
Übelkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Bauchschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Durchfall	1	2	3	4	0	1	2	3
Kurzatmigkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Temperaturempfindlichkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Lichtempfindlichkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Lärmempfindlichkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Niedrigeschlagigkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Halschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Geschwollene Lymphknoten	1	2	3	4	0	1	2	3
Nasen / Nebenhöhlenprobleme	1	2	3	4	0	1	2	3
Fieber	1	2	3	4	0	1	2	3
Schlehdhust	1	2	3	4	0	1	2	3
Grippeges Gefühl	1	2	3	4	0	1	2	3

Patienten-Aufkleber

Symptom Inventory

Bitte kreuzen Sie die Symptome an, die zu Beginn der Erkrankung bei Dir/Ihrem Kind vorliegen!
 Bitte kreuzen Sie für jedes Symptom die auf Die/Di/Ihr Kind zureichende Häufigkeit und den Schweregrad an!
 Sollte bei Dir/Ihrem Kind ein Symptom nicht vorliegen, kreuzen Sie bitte die „0“ in der Spalte „Schweregrad“ an!

Symptom	Häufigkeit				Schweregrad			
	Selten	Manchmal	Häufig	Immer	Nicht	Leicht	Mittel	Schwer
Erdigke								
Post-exertionelle Malaise*	1	2	3	4	0	1	2	3
Erschöpfung	1	2	3	4	0	1	2	3
Bedarf von Ruhepausen	1	2	3	4	0	1	2	3
Leistungseinschränkungen im Alltag	1	2	3	4	0	1	2	3
Stress wird nicht vertragen	1	2	3	4	0	1	2	3
<i>* Post-exertionelle Malaise (PEM) beschreibt eine übermäßige mentale/körperliche Erschöpfung nach Anstrengung.</i>								
Schmerzen								
Muskelschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Gelenkschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Kopfschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Kognitive Leistungen								
Erinnerungsschwierigkeiten	1	2	3	4	0	1	2	3
Konzentrationsprobleme	1	2	3	4	0	1	2	3
mentale Erschöpfung	1	2	3	4	0	1	2	3
Schwächen	1	2	3	4	0	1	2	3
Stimmungsschwankungen	1	2	3	4	0	1	2	3
Aufmerksamkeit beim Lesen	1	2	3	4	0	1	2	3
Kardiell								
Herzrasen	1	2	3	4	0	1	2	3
Schwindel beim Aufstehen	1	2	3	4	0	1	2	3
Schwindel beim Gehen	1	2	3	4	0	1	2	3
Neutere Symptome								
Schlaf führt zu keiner Erholung	1	2	3	4	0	1	2	3
Schlafstörungen	1	2	3	4	0	1	2	3
Übelkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Bauchschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Durchfall	1	2	3	4	0	1	2	3
Kurzatmigkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Temperaturempfindlichkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Lichtempfindlichkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Lärmempfindlichkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Niedrigeschlagigkeit	1	2	3	4	0	1	2	3
Halschmerzen	1	2	3	4	0	1	2	3
Geschwollene Lymphknoten	1	2	3	4	0	1	2	3
Nasen / Nebenhöhlenprobleme	1	2	3	4	0	1	2	3
Fieber	1	2	3	4	0	1	2	3
Schlehdhust	1	2	3	4	0	1	2	3
Grippeges Gefühl	1	2	3	4	0	1	2	3

Erschöpfung, Bedarf von Ruhepausen, Leistungseinschränkungen im Alltag, Stress wird nicht vertragen, mentale Erschöpfbarkeit, Sehstörungen, Stimmungsschwankungen, Aufnahmefähigkeit beim Lesen, Herzrasen, Schwindel beim Aufstehen, Schwindel beim Gehen, Temperaturempfindlichkeit, Lärmempfindlichkeit und grippliges Gefühl sind nicht Teil der Originalversion. Sie wurden in Anlehnung an die Forschung am CFC ergänzt.

Anhang B7: Leitfaden für den Fragebogen „SF-36“ für ältere Kinder und Jugendliche.



Klinikum rechts der Isar



Technische Universität München



Klinikum rechts der Isar
Anstalt des öffentlichen Rechts

Klinik und Poliklinik für Kinder-
und Jugendmedizin



Mitglied des Roman-Herzog-
Krebszentrums (RHCCC)

Prof. Dr. med. Stefan Burdach
Klinikdirektor

Prof. Dr. med. Uta Behrends
Studienleiterin MUC-CFS

Parzivalstraße 16
Haus 23 /Raum 199
80804 München
Tel: 089 3068 – 2793
Fax: 089 3068 - 3919
E-Mail: uta.behrends@mri.tum.de

Leitfaden zur Beantwortung des Fragebogens „SF-36“ für ältere Kinder und Jugendliche

Liebe/r Patient/in, liebe Eltern, liebe Sorgeberechtigte,

im Vorfeld der ersten Vorstellung in der Kinderpoliklinik möchten wir Sie/Dich unter anderem bitten, den beiliegenden Fragebogen „SF-36“ auszufüllen.

Dieser standardisierte Fragebogen wird studienübergreifend dazu eingesetzt, die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** erwachsener Patienten zu beurteilen. Die Formulierung einiger Fragen ist daher für ältere Kinder bzw. Jugendliche in der Ausbildung nicht immer treffend gewählt. Die meisten Fragen können jedoch sehr leicht angepasst werden. Bitte finde/n Sie unten stehend eine Anleitung dazu.

Zu Frage 3:

- a. z.B. **Fußball spielen, Rennen**
- b. z.B. **Fahrrad fahren, Skaten**
- c. z.B. **Rucksack oder Schulranzen tragen**

Zu den Fragen 4, 5 und 8:

Ersetze/n Sie bitte „Arbeit“ und „Beruf“ jeweils durch „Schule/Hausaufgaben“, „Ausbildungsplatz“, „Hobby“ und/oder „Sportverein“.

Sollten trotzdem Unklarheiten bei der Beantwortung der Fragen bleiben, so können wir diese gerne **telefonisch** oder **persönlich** während des Untersuchungstermins klären.

Vielen Dank!

Anhang C: Diagnosekriterien

Anhang C1: Kanadische Konsensuskriterien (Carruthers et al., 2003).

Kanadische Kriterien, modifiziert

Patienten-Auflieger

Bitte kreuzen Sie die auf Sie zutreffenden Symptome an !

<p>1. Erschöpfung/ Fatigue und Zustandsverschlechterung nach Belastung</p> <p><input type="checkbox"/> Deutliches Ausmaß einer neu aufgetretenen, anderweitig nicht erklärten körperlichen oder mentalen Erschöpfung, die zu einer erheblichen Reduktion des Aktivitätsniveaus führt</p> <p><input type="checkbox"/> Erschöpfung, Verstärkung des schweren Krankheitsgefühls und/oder der Schmerzen nach Belastung mit einer verzögerten Erholungsphase (>24 h, kann Tage dauern)</p> <p><input type="checkbox"/> Die Symptome können durch jede Art von körperlicher oder mentaler Anstrengung oder Stress verschlechtert werden</p>	<p>3. Schmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Gelenkschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Muskelschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Kopfschmerzen</p>
<p>2. Schlafstörung</p> <p><input type="checkbox"/> Einschlafstörungen</p> <p><input type="checkbox"/> Durchschlafstörungen</p> <p><input type="checkbox"/> Veränderter Tag-Nacht-Rhythmus</p> <p><input type="checkbox"/> Schlaf führt zu keiner Erholung</p>	<p>4. Neurologische / kognitive Manifestationen</p> <p><input type="checkbox"/> Beeinträchtigung der Konzentrations- Fähigkeit u/o des Kurzzeitgedächtnisses</p> <p><input type="checkbox"/> Schwierigkeiten mit der Informations- verarbeitung, der Kategorisierung, Wortfindungsstörungen u/o Lesstörungen</p> <p><input type="checkbox"/> Es kommt zu Überlastungserscheinungen (Rückfallen und/oder Ängsten durch zu viel an Informationen, Sinnesindrücken (z.B. Licht, Lärm) oder Stress</p>

<p>5. Autonome Manifestationen</p> <p><input type="checkbox"/> Schnelle Lagewechsel (v.a. Liegen zum Stehen) führen zu Schwindel und/oder „Schwarzwerden vor Augen“ (OI/ POTS/ OH)</p> <p><input type="checkbox"/> Schwindel und Benommenheit</p> <p><input type="checkbox"/> Extreme Blässe</p> <p><input type="checkbox"/> Darstörungen (diffuse Schmerzen, Bremen, Blähungen)</p> <p><input type="checkbox"/> Blasenstörungen</p> <p><input type="checkbox"/> Lagunenabhängiges Herzklopfen</p> <p><input type="checkbox"/> Atemstörungen</p>

<p>6. Neuroendokrine Manifestation</p> <p><input type="checkbox"/> Anpassung der Körpertemperatur gestört</p> <p><input type="checkbox"/> Hitze wird nicht gut vertragen / Kälte wird nicht gut vertragen</p> <p><input type="checkbox"/> Appetitverlust oder gesteigerter Appetit oder Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme</p> <p><input type="checkbox"/> Niedrige Blutzuckerspiegel</p> <p><input type="checkbox"/> Stress ist schlechter zu verarbeiten; Stress führt zu einer Verstärkung der Erschöpfung und emotionaler Unsicherheit</p>	<p>7. Immunologische Manifestationen</p> <p><input type="checkbox"/> Schmerzhaftes Lymphknoten</p> <p><input type="checkbox"/> Wiederkehrende Halsschmerzen</p> <p><input type="checkbox"/> Neue Allergien / bereits bestehende Allergien haben sich verändert</p> <p><input type="checkbox"/> Grippeähnliche Symptome</p> <p><input type="checkbox"/> Allgemeines Krankheitsgefühl</p> <p><input type="checkbox"/> Überempfindlichkeit, Unverträglichkeit von Nahrungsmitteln, Medikamenten und / oder Chemikalien</p>
---	--

Anhang C2: Klinisch-diagnostisches Arbeitsblatt von Rowe und Kollegen (Rowe et al., 2017).

Patienten-Aufkleber

Klinisch-diagnostisches Arbeitsblatt nach Rowe und Kollegen, modifiziert

Sind die folgenden Symptome während der letzten 6 Monate durchgehend oder wiederkehrend aufgetreten?

Schweregrad im letzten Monat: nicht (0), leicht (1), mittel (2) oder schwer (3)

1. Eingeschränkte Funktionsfähigkeit: Verlust des körperlichen *u/o* mentalen Durchhaltevermögens und erhebliche Reduktion des Aktivitätsniveaus (privat, schulisch, sozial)

Ja Nein

2. Post-exertionelle Symptome: normale Aktivität oder leichte/mittlere Anstrengung führt zu einer Verschlechterung des Krankheitsgefühls, der Fatigue und anderer Symptome. Verzögerte Erholungsphase (>24 h)

Ja Nein

3. Fatigue: Die Fatigue ist nicht das Resultat andauernder Anstrengung, bessert sich nicht durch Ruhe und ist medizinisch nicht erklärbar. Die Fatigue kann sich durch eine anhaltend aufrechte Körperposition verschlechtern.

Ja Nein

4. Schlafstörungen: Schlaf führt zu keiner Erholung. Verändertes Schlafbedürfnis oder –rhythmus mit übermäßigem Schlaf während des Tages, Schlaflosigkeit während der Nacht *u/o* veränderten Tag-Nacht-Rhythmus.

Ja Nein

5. Kognitive Manifestationen: Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit, Schwierigkeiten in der Informationsverarbeitung *u/o* im Verbinden von Gedanken, Wort- und Zahlenfindungsstörungen, Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses, Geistesabwesenheit, kognitive Verlangsamung. Kognitive Probleme können durch eine anhaltend aufrechte Körperposition *u/o* körperliche oder mentale Anstrengung ausgelöst oder verschlechtert werden. Manche junge Patienten vermögen diese Probleme nicht selbst wahrzunehmen, wohl aber deren Eltern oder Lehrer.

Ja Nein

6. Schmerzen: können generalisiert oder lokal sein, häufige Entitäten sind: chronische Kopfschmerzen, Muskelschmerzen,

Ja Nein

Sind die folgenden Symptome während der letzten 6 Monate durchgehend oder wiederkehrend aufgetreten?

Schweregrad im letzten Monat: nicht (0), leicht (1), mittel (2) oder schwer (3)

Bauchschmerzen, Gelenkschmerzen, Halsschmerzen und schmerzhafte Lymphknoten. Schmerz kann sich durch eine anhaltend aufrechte Körperposition verschlechtern. Selten Fälle ohne Vorhandensein von Schmerzen.

Schweregrad Score:

Diagnosekriterien:

Ja Nein Die Kriterien 1-3 sind zusammen mit mindestens zwei der Kriterien 4-6 erfüllt.

Ja Nein Die Symptome sind seit 6 Monaten präsent und manche oder alle Symptome äußern sich täglich.

Ja Nein Die Krankheitsgeschichte, körperliche Untersuchung und weitere medizinische Tests ergeben keine andere Diagnose.

Schweregrad Score:

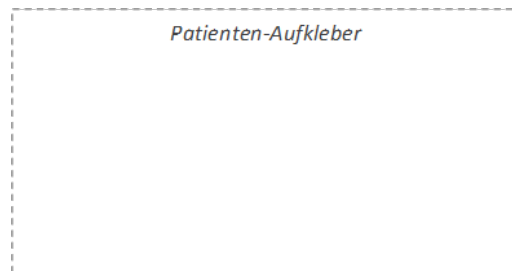
0-4 ME/CFS unwahrscheinlich

5-12 leichtes-mittelschweres ME/CFS

13-18 mittelschweres-schweres ME/CFS

Der/die Patient/in erfüllt die Kriterien für ME/CFS

Die Kriterien werden nicht voll erfüllt. Der/die Patient/in sollte beobachtet und symptomatisch therapiert werden.

Anhang C3: Fukuda-Kriterien (Fukuda et al., 1994).**Fukuda Kriterien zur Diagnose CFS / ME**

- Durchgehende oder wiederkehrende Erschöpfung in einem Zeitraum von ≥ 6 Monaten**

UND mindestens 4 der 8 folgenden Symptome:

- Krankheitsgefühl nach Anstrengung, welches ≥ 24 Std anhält.**
- Schlaf führt zu keiner Erholung**
- Beeinträchtigung der Konzentrationsfähigkeit oder des Gedächtnis**
- Muskelschmerzen**
- Multiple Gelenkschmerzen**
- Kopfschmerzen einer zuvor nicht bekannten Art oder Intensität**
- Wiederkehrende Halsschmerzen**
- Geschwollene / schmerzhafte Lymphknoten**

Anhang D: Werbematerial

Die Gestaltung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Grafikdesigner Herr Warmdt von der Medienagentur *lupographics creative media* (<https://lupographics.de>).



MUC-CFS

München Studie zum Chronischen Fatigue Syndrom

Wir erforschen das Chronische Fatigue Syndrom.
Möchtest auch Du mitmachen?

Fakten zum CFS

Das postinfektiöse **Myalgische Enzephalomyelitis/Chronische Fatigue Syndrom (ME/CFS oder CFS)** ist eine **weltweit auftretende**, aktuell noch ungenügend erforschte Erkrankung. Besonders häufig steht am Anfang eine Infektion mit dem **Epstein-Barr-Virus (EBV)**, das für das „**Pfeiffersche Drüsenfieber**“ verantwortlich ist. Typische Symptome bei CFS sind eine ungewöhnliche Abgeschlagenheit sowie Schmerzen, Schlaf- und Konzentrationsstörungen, Kreislaufprobleme und grippeähnliche Beschwerden. Außerdem kommt es nach körperlicher und geistiger Belastung zu einer erheblichen, langanhaltenden **körperlichen und/oder mentalen Erschöpfung** und einer Verschlechterung der Symptome.

Was Dich bei der Studie erwartet:

Sicherung der Diagnose

-  Interviews
-  Körperliche Untersuchung
-  Laboranalysen

Therapie

-  Ausführliche Beratung
-  Behandlung
-  Schulbegleitung

Studienziel

Wir rekrutieren Patienten im Alter von 0-25 Jahren, die infolge einer Infektion an CFS erkrankt sind (Schwerpunkt EBV-getriggertes CFS). Aktuell gibt es noch keine Behandlungsmethoden, die an den Ursachen des CFS angreifen. Deshalb wollen wir Gründe, Ausmaß und Folgen des CFS gemeinsam mit weiteren Forschern genauer untersuchen. Unser Ziel ist es, Diagnose, Therapie und Prävention zu verbessern. So können zukünftige Patienten besser beraten und behandelt werden.

Kontakt

Prof. Dr. med. Uta Behrends Cand. med. Tim Hofberger Cand. med. Paulina Meidel Cand. med. Hannah Zietemann Cand. med. Yvonne Müller	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Technische Universität München Parzivalstraße 16 80804 München
---	--

Tel. 089/3068-2793 (Studienbüro)
 Tel. 089/3068-3415 /-2632 (Klinik für Kinder- u. Jugendmedizin)
 Tel. 0175/4181040 (Behrends)

infekt.immun.kinderklinik@mri.tum.de

Wir freuen uns auch über finanzielle Unterstützung:
 Bayer, Landesbank Girozentrale, BIC: BYLADEMM
 IBAN: DE82 7005 0000 0000 0202 72, Verwendungszweck: 88 1000 3051

Mit sehr herzlichem Dank!













Gestaltung: lupographics.de

Anhang E: Technische und Laboruntersuchungen

Tabelle E1. Basislabordiagnostik

Laborwert	Material	Labor					
		ambulant (teil)	stationär				
βHCG ^a	Serum	2	8	Calprotectin ^{a,d}	Stuhl	-	8
25-OH-Vitamin D	Serum	2	8	CK ^a	Serum	2	8
AA ^{a,d}	Stuhl	-	9	CMV-IgG ^{a,b}	EDTA-Blut	4	11
ACE ^a	Serum	2	8	Coeruloplasmin ^a	Lithium-Heparin-Blut	2	8
ACTH ^a	EDTA (Eiskühlung)	2	8	C-reaktives Protein	Lithium-Heparin-Blut	1	8
AFP ^a	Serum	2	8	Cystatin C	Serum	2	8
Alanin-Aminotransferase	Lithium-Heparin-Blut	1	8	Differenzialblutbild	EDTA-Blut	1	8
Albumin	Lithium-Heparin-Blut	1	8	EBNA-1-IgG ^{a,b}	EDTA-Blut	4	11
Alkalische Phosphatase	Lithium-Heparin-Blut	1	8	EBV-IgG ^{a,b}	EDTA-Blut	4	11
Allergenspezifisches IgE (fx)	Serum	1	9	Ferritin	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Allergenspezifisches IgE (fx17) ^c	Serum	1	-	Folat	Serum	2	8
Allergenspezifisches IgE (hx2) ^c	Serum	1	-	FT3 ^a	Serum	2	8
Allergenspezifisches IgE (sx) ^a	Serum	1	9	FT4	Serum	2	8
Ammoniak	EDTA-Blut (gekühlt)	2	8	Gamma-Glutamyltransferase	Lithium-Heparin-Blut	1	8
ANA	Serum	2	9	Gesamteiweiß	Lithium-Heparin-Blut	1	8
ANCA ^a	Serum	2	8	Gesamt-IgA ^a	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Anti-CCP ^a	Serum	2	8	Gesamt-IgE ^a	Serum	1	9
Anti-dsDNase ^a	Serum	2	9	Gesamt-IgG ^a	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Aspartat-Aminotransferase	Lithium-Heparin-Blut	1	8	Gesamt-IgM ^a	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Bilirubin	Lithium-Heparin-Blut	1	8	Harnsäure ^a	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Blutsenkung	EDTA-Blut	1	8	Harnstoff	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Borrelien-IgG ^a	Serum	5	11	HbA1c ^a	EDTA-Blut	2	8
Calcium	Lithium-Heparin-Blut	1	8	HHV6-IgG ^{a,b}	EDTA-Blut	4	11

Laborwert	Material	Labor	
		ambulant (teil)	stationär
HIV-1/2-Suchtest ^a	EDTA-Blut	4	11
HSV-1/2-IgG ^{a, b}	EDTA-Blut	4	11
IgG1-4 ^a	Serum	2	9
Kalium	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Komplement AP50 ^a	Serum/EDTA-Plasma	6	12
Komplement C3 ^a	Serum	2	8
Komplement C4 ^a	Serum	2	8
Komplement CH50 ^a	Serum/EDTA-Plasma	6	9
Kreatinin	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Kupfer ^a	Lithium-Heparin-Blut	2	10
Laktat ^a	Fluorid-EDTA-Blut	2	8
Lektinweg ^a	Serum	6	6
Lymphozytendifferenzierung ^a	Natrium-Heparin-Blut	7	13
Magnesium	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Natrium	Lithium-Heparin-Blut	1	8
NSE ^a	Serum	2	8
NT-proBNP ^a	Serum	2	8
Nüchtern-Cortisol ^a	Serum	2	8
Nüchtern-Glucose	Fluorid-EDTA-Blut	2	8
Phosphat	Lithium-Heparin-Blut	1	8
Rheumafaktor ^a	Serum	2	8
Selen ^a	Lithium-Heparin-Blut	3	9
Toxoplasmen-IgG ^a	Serum	5	11
TPO-AK ^a	Serum	2	9
Tropoin ^a	Serum	2	8

Trypsase ^a	Serum	3	9
TSH	Serum	2	8
tTG-IgA	Serum	2	9
tTG-IgG	Serum	2	9
Vitamin B12/Holo-TC	Serum	2	8
Zink ^a	Lithium-Heparin-Blut	2	10

¹ Polikliniklabor, MRI TUM, München, ² Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, MRI TUM, München, ³ MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen, Heidelberg, ⁴ Institut für Virologie, TUM, München, ⁵ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, TUM, München, ⁶ Labor für Komplementdiagnostik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, ⁷ Immundiagnostisches Labor, Dr. von Haunersches Kinderspital, München, ⁸ Department für Klinische Chemie, München Klinik Schwabing, München, ⁹ Bioscientia, Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, MVZ Ingelheim, Ingelheim, ¹⁰ Labor Becker & Kollegen, MVZ GbR, München, ¹¹ Department für Mikrobiologie, München Klinik Schwabing, München, ¹² MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR, Karlsruhe, ¹³ Hämatologie, München Klinik Schwabing, München. ^a Ergänzung zur Basisdiagnostik (Rowe et al., 2017). ^b Nur wenn zuvor noch keine Durchsuchung dokumentiert. ^c Nur ambulant. ^d Nur (teil)stationär. Bei ambulanten Patienten durch den Kinder-/Hausarzt. EDTA: Ethylendiamintetraacetat.

Tabelle E2. Erweiterte Labor Diagnostik

Indikation	Material	Labor
Laborwert	ambulant (teil)stationär	stationär
Schilddrüsenparameter		
Tg-AK	TPO-AK pB	Serum
TRAK	TPO-AK pB	Serum
Vitamine/Mineralstoffe		
Kupfer/Urin	Im Serum pB	24h-Sammelurin
Mikrobiologie		
Chlamydien	Husten (Tonset)	Serum
IgG		
Mykoplasmen	Husten (Tonset)	Serum
IgG		
TB Elispot ¹	Kein EBV-Trigger	Heparin-Blut
Influenza A	Akuter Verdacht	Nasennachenabstrich
Schnelltest		
Influenza B	Akuter Verdacht	Nasennachenabstrich
Schnelltest		
RSV Schnelltest	Akuter Verdacht	Nasennachenabstrich
Immunologie		
MBL	Lektinweg pB	Serum/EDTA-Plasma

Legende zu Laboren siehe Tabelle E1. ¹Nur (teil)stationär. Bei ambulanten Patienten durch den Kinder-/Hausarzt. pB: pathologischer Befund. Tonset: Krankheitsbeginn. EBV: Epstein-Barr-Virus. EDTA: Ethylenediaminetetraacetat.

Tabelle E3. Adaption der Labor Diagnostik

Laborwert	Pilotphase	Adaption
AFP	Basislabordiagnostik	H. a. malignen Tumor
Allergenspezifisches IgE (RAST)	Basislabordiagnostik	Gesamt-IgE-Erhöhung
Ammoniak	Basislabordiagnostik	Hepatopathie, -megalie
Anti-CCP	Basislabordiagnostik	Gelenkschmerzen
AP50	Basislabordiagnostik	Infektanamnese
βHCG	Basislabordiagnostik	H. a. malignen Tumor
B-Zell Subpopulationen	-	EBV-Trigger und Ig↓
C3	Basislabordiagnostik	Infektanamnese
C4	Basislabordiagnostik	Infektanamnese
CH50	Basislabordiagnostik	Infektanamnese
Hepatitis E-IgG	-	Bauchschmerzen
Lektinweg	Basislabordiagnostik	Infektanamnese
Lymphozytendifferenzierung	Basislabordiagnostik	Infektanamnese
NK-Zellfunktion	-	EBV-Trigger
NSE	Basislabordiagnostik	H. a. malignen Tumor
NT-proBNP	Basislabordiagnostik	EKG/Echo auffällig
Regulatorische T-Zellen	-	EBV-Trigger
RF	Basislabordiagnostik	Gelenkschmerzen
SAP-Expression	-	EBV-Trigger
Serum-Amyloid A	-	Basislabordiagnostik
Troponin	Basislabordiagnostik	EKG/Echo auffällig
Trypase	Basislabordiagnostik	Flush
XIAP-Expression	-	EBV-Trigger

↓: unter Referenzbereich. EKG: Elektrokardiographie. Echo: Echokardiographie. EBV: Epstein-Barr-Virus. SAP: Signaling lymphocytic activation molecule (SLAM-)associated protein. XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis.

Tabelle E4. *Bildgebung, Funktionstest, Konsile*

Reguläre Diagnostik	Zusätzlich bei Indikation
Technische Untersuchungen	
Abdomen-Sonographie	-
Echokardiographie	-
Elektroenzephalographie	Schlaf-Elektroenzephalographie
Elektrokardiographie	Belastungs-Elektrokardiographie, Langzeitblutdruckmessung
Kraniale MRT	Mit Kontrastmittel, Hals-MRT
Lungenfunktionsuntersuchung	-
Konsile	
Neurologie	-
Psychologie	-
Augenärztlich	-
Hals-Nasen-Ohren-ärztlich	-
Endokrinologisch	-
Rheumatologisch	Arthrosonographie
Humangenetisch ¹	-

¹Nur bei Verdacht auf hypermobiles Ehlers-Danlos-Syndrom, Neurofibromatose Typ 1, genetische Erkrankungen in der Familie und/oder ME/CFS in der Familie. MRT: Magnetresonanztomographie.

Anhang F: Evaluationsbögen für Schulbesuche

Evaluationsbogen

Name: Datum (heute):

Datum (Schulbesuch): Datum (heute):

Unterrichtsstunde

Angabe von
Gründen,
Erläuterungen

1. Warst Du während der Schulstunde anwesend? Ja Nein
2. Hast Du einen eigenen Beitrag geleistet? Einen Teil selbst erklärt? Fragen der Mitschüler beantwortet? Ja Nein
3. Hast Du Dich während der Schulstunde wohlgefühlt? Ja Nein
4. Wie waren die Reaktionen Deiner Mitschüler nach der Schulstunde? Hastest Du das Gefühl, sie können Dich jetzt besser verstehen? Würden blöde Kommentare getußelt? Positiv Negativ

Besprechungsrunde mit der Schulleitung

1. Warst Du während der Besprechungsrunde mit anwesend? Ja Nein
2. Hastest Du die Möglichkeit eigene Anregungen vorzutragen? War das so gewünscht? Ja Nein

Bewertung durch Patient, Eltern und Angehörige

1. Wie schnell wurden die angesprochenen Maßnahmen umgesetzt? Ja Nein
2. Gab es bei manchen Umsetzungen Schwierigkeiten? Bei welchen? Warum? Ja Nein
3. Hat Ihre Tochter/ Ihr Sohn einen Schwerbehindertenausweis? Welcher Grad? Seit wann? Ja Nein
4. Würden manche Regelungen erst nach Vorlage des Schwerbehindertenausweises umgesetzt? Welche? Ja Nein

Abschließende Bewertung

Die Unterrichtsstunde war insgesamt hilfreich. Ja Nein

Die Besprechungsrunde mit der Schulleitung war insgesamt hilfreich. Ja Nein

Verbesserungsvorschläge

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Behrends, deren Idee und Möglichkeit zur Verwirklichung ganz am Anfang meiner Promotion stand und die mich mit außergewöhnlichem Engagement über das gesamte Projekt begleitet hat. Ohne ihr Vertrauen, ihre professionelle Unterstützung und ihre herzliche Betreuung wäre diese Arbeit nicht denkbar gewesen.

Vielen Dank an Tim Hofberger, Katrin Gerrer und die gesamte Arbeitsgruppe sowie die klinischen Kollegen an der Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin der Technischen Universität München und München Klinik. Der intensive Austausch, die gegenseitige Motivation und die gemeinsamen kleinen und großen Erfolge werden mir immer in besonderer Erinnerung bleiben.

Weiter möchte ich mich bei meiner Mentorin Frau Dr. Bauer am Helmholtz Zentrum München für die bereichernden Ratschläge und Impulse sowie bei der Arbeitsgruppe um Frau Prof. Scheibenbogen am Charité Fatigue Centrum für die enge wissenschaftliche Zusammenarbeit bedanken. Ein großer Dank geht an die Lost Voices Stiftung und die Weidenhammer-Zöbele-Stiftung für ihre großzügige Unterstützung.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mich mit ihrem Optimismus und ihrem bedingungslosen Einsatz durch das Studium getragen haben, meiner Oma, die jeden Schritt mitgeföhlt und jede Halbzeit gezöhlt hat, und Sven, der mir unermüdlich bei Fragen und Zweifeln zur Seite gestanden hat.