

Literaturübersicht ME/CFS

Stand: 16.02.2022, Version 1

Markus Gole

1. Symptome und Diagnostik von ME/CFS

Die myalgische Enzephalomyelitis (ME) bzw. das Chronic Fatigue Syndrome (CFS) ist eine wenig bekannte, chronische und schwer beeinträchtigende Multisystemerkrankung. Seit den ersten Kriterien 1986 wurden 25 verschiedene Konzeptualisierungen vorgebracht, wie ME/CFS zu diagnostizieren ist [1].

Diejenigen diagnostischen Kriterien, welche sich anfangs in der Forschung und im klinischen Alltag durchgesetzt haben, sind die von der Center for Disease Control (CDC) [2]. Im Mittelpunkt steht eine andauernde Erschöpfung ("Fatigue") mit weiteren zusätzlichen Symptomen wie einer Zustandsverschlechterung nach Anstrengung (Post Exertional Malaise – PEM), kognitive Einschränkungen (z.B. Gedächtnis, Konzentration), nicht-erholsamer Schlaf und Schmerzen in verschiedenen Körperregionen (z.B. Muskeln).

Die diagnostischen Kriterien der CDC wurden 2003 von den kanadischen Konsenskriterien abgelöst (Canadian Consensus Criteria) [3], bei denen neben einer andauernden Erschöpfung weitere Hauptsymptome gegeben sein müssen: PEM, Schlafstörungen, Schmerzen und kognitive/neurologische Einschränkungen. Zusätzlich müssen weitere Symptome aus dem autonomen Bereich (z.B. orthostatische Intoleranz und damit eine einhergehende Symptomverschlechterung in aufrechter Körperhaltung) und/oder dem neuroendokrinen Bereich (z.B. veränderte Stressverarbeitung) und/oder dem immunologischen Bereich (z.B. grippeähnliche Symptome) vorhanden sein.

Schließlich wurde 2015 vom Institute of Medicine (IOM) [4] ein weiterer und aktualisierter diagnostischer Kriterienkatalog vorgelegt. In diesem diagnostischen Schema müssen zum einen die folgenden drei Hauptsymptome vorliegen: eine substantielle Funktionseinschränkung verbunden mit einer profunden und überdauernden Erschöpfung, PEM (bei einigen Patienten auch hervorgerufen durch Licht- und Geräuschüberstimulation)

und ein nicht-erholsamer Schlaf. Zum anderen muss mindestens eines der beiden Zusatzsymptome vorliegen: eine kognitive Einschränkung oder eine orthostatische Intoleranz.

Zurzeit fehlt noch ein eindeutiger Biomarker für die Diagnose, infolgedessen gründet sich die Diagnose nach gegenwärtigem Wissensstand auf das klinische Erscheinungsbild [5-7].

Weitere Forschungsarbeiten sind auf diesem Feld also noch notwendig.

2. Häufigkeit und Entstehung, long-COVID als Risikofaktor

Untersuchungen zur Häufigkeit (Prävalenzrate) schwanken je nach Studie und Falldefinition. Die belastbarsten Ergebnisse liefert einerseits eine britische Studie und nennt eine Prävalenzrate von mindestens 0.2% [8]. Andererseits gibt eine breit angelegte Meta-Analyse eine Prävalenzrate auf Basis aller zusammengefassten Studienteilnehmer (knapp 1.4 Millionen Teilnehmer aus 13 Ländern) von 0.39% an, wobei Frauen 1.5 bis 2 Mal so häufig betroffen sind wie Männer [9].

Die Entstehung von ME/CFS ist noch nicht restlos geklärt und wird als multikausal angenommen. Es sind eine Vielzahl an neurologischen, immunologischen, autonomen und metabolischen Faktoren beteiligt (siehe Übersicht in [10]), die auch Ziel von medizinischen Behandlungsstrategien sind [11]. Andere Autoren betonen die autonome Funktionsstörung als wesentliches Merkmal, die auch die Muskelaktivität und das Herz-Kreislauf-System betrifft [12].

Hervorzuheben ist der Beginn von ME/CFS, der oftmals im Anschluss einer Infektion geschieht. So berichten Fröhlich et al. [5] in einer deutschen Stichprobe, dass in 75% der ME/CFS-Fälle eine Infektion vorausging.

Das ist insbesondere in der gegenwärtigen Situation von Relevanz, weil long-COVID bzw. post-COVID große Überlappungen in der Symptomatologie und den pathophysiologischen Prozessen zu ME/CFS aufweisen [13-16]. Das ist auch bei einem milden Verlauf der Fall [17].

Nach der österreichischen Leitlinie spricht man dann von long-COVID, wenn Symptome mehr als 4 Wochen nach Erkrankungsbeginn noch bestehen, wobei auch Zeiträume bis zu 12

Wochen nach Erkrankungsbeginn oder sogar darüber hinaus als Zeitkriterium verwendet wurden [18].

Innerhalb von drei bis sechs Monaten nach Krankheitsbeginn hatten knapp 37% der Patienten mindestens ein long-COVID-Symptom, am häufigsten waren es Atemprobleme (ca. 7.9%) und am zweithäufigsten eine massive Erschöpfung (ca. 5.9%) [19].

Somit liegt es nahe, dass auch das Corona-Virus ein Auslöser für ME/CFS sein kann [20], und das ist in ungefähr 2.5% der Patienten, die unter long-COVID leiden, der Fall [21].

3. Somatische Auffälligkeiten

Wie aus den oben angeführten diagnostischen Kriterien hervorgeht, ist die klinische Manifestation von ME/CFS sehr vielfältig und schließt verschiedene körperliche Auffälligkeiten und Fehlfunktionen mit ein.

Die World Health Organization (WHO) hat ME/CFS den neurologischen Störungen zugeordnet (ICD-10-Code: G93.3), so ist es nicht verwunderlich, dass sich bei Patienten mit ME/CFS immer wieder Fehlfunktionen des autonomen Nervensystems und des zentralen Nervensystems (v.a. des Gehirns) finden lassen. Aktuelle Studien zeichnen das folgende Bild.

Im Bereich des autonomen Nervensystems weisen Patienten mit ME/CFS Auffälligkeiten im Herzschlag (geringe Herzratenvariabilität [22]) und eine geringe Versorgung des Körpers mit Sauerstoff [23] auf.

Darüber hinaus zeigt sich eine Symptomverschlechterung bei aufrechter Körperhaltung (sogenannte "orthostatische Intoleranz"), die mit einer Reduktion des Blutflusses im Gehirn zusammenhängt [24]. Zwischen 33.5% [23] und 70% [25] der Patienten mit ME/CFS leiden unter einem posturalen orthostatischen Tachykardiesyndrom (POTS), bei dem es in aufrechter Lage unter anderem zu einem deutlichen Pulsanstieg kommt.

Andere Studien berichten von einer veränderten Funktionalität peripherer Nerven (z.B. erhöhte Nervenleitgeschwindigkeit unter Belastung [26]; Neuropathie kleiner Nervenfasern in 30% der Patienten [23]).

Im zentralen Nervensystem zeigen sich deutliche pathophysiologische Mechanismen (siehe Literaturübersicht in [27]). Darunter fällt neben einem reduzierten Blutfluss zum Gehirn [25] auch ein reduzierter Blutfluss innerhalb des Gehirns. Das betrifft bestimmte Gehirnregionen, die mit der Motorik [28] und mit einer Aktivitätssteuerung [29] in Zusammenhang stehen.

Ebenfalls finden sich Veränderungen in Gehirnregionen, die für die Steuerung autonomer Funktionen (z.B. Atmung, Blutdruck) zuständig sind [30]. Insgesamt scheint die Integration verschiedener Gehirnprozesse nicht so gegeben zu sein, wie es bei gesunden Personen der Fall ist [31].

Aus dem immunologischen Bereich ist bekannt, dass ME/CFS Ähnlichkeiten zu Autoimmunerkrankungen aufweist. Es zeigen sich unter anderem Entzündungsprozesse im zentralen Nervensystem und weitere Auffälligkeiten wie beispielsweise ein reduzierter Energiestoffwechsel in den Körperzellen [7]. Des Weiteren wurden bereits Autoimmunreaktionen bei Patienten mit ME/CFS berichtet [6, 12, 32]. Genetische Analysen zeigen ebenfalls einen Zusammenhang zwischen ME/CFS und Autoimmunreaktionen [33].

Weitere Auffälligkeiten betreffen oxidative Stressreaktionen, weil bestimmte *Zellfunktionen* aus dem Gleichgewicht geraten sind [13], aber auch Fehlfunktionen der Endothelzellen, die zu einer adäquaten Blut- und Sauerstoffzufuhr im Körper beitragen [34].

Schließlich wurden Veränderungen im *Mikrobiom* bzw. der Darmflora berichtet, die das Risiko für ME/CFS erhöhen könnte [35].

4. Kognitive Auffälligkeiten

Zwischen 50% und 80% der Patienten mit ME/CFS berichten kognitive Einschränkungen [36]. Allen voran betreffen diese die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit [22, 36-38], Gedächtnisleistungen [22, 36-39] und Aufmerksamkeit/Konzentration [36-38, 40].

Viele dieser kognitiven Einschränkungen hängen mit den Symptomen von ME/CFS und den gefundenen somatischen Befunden zusammen. So berichtet eine Studie, dass nach einer geistigen Anstrengung Patienten mit ME/CFS im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen eine Zunahme der Erschöpfung und Schmerzen zeigen [39].

Weiters zeigt sich, dass eine größere Einschränkung in der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit einer geringeren Herzratenvariabilität einhergeht [22]. Zudem stehen die kognitiven Einschränkungen in einem engen Zusammenhang mit Veränderungen im Gehirn [27, 31].

Nur wenige Studien ließen zusätzlich das Ausmaß an vorhandener Depressivität in die Auswertungen und statistischen Modelle miteinfließen. Hier wird deutlich, dass die gefundenen kognitiven Einschränkungen nicht mit einer gleichzeitig vorhandenen Depression erklärt werden können und damit auf das spezifische Krankheitsgeschehen bei ME/CFS zurückzuführen sind [22, 37].

5. Psychische Auffälligkeiten

Aus psychiatrischer und klinisch-psychologischer Sicht überlappen sich die berichteten Symptome von ME/CFS mit einer Somatisierungsstörung (F45.0), Depression (F32/F33), Neurasthenie (F48.0), Angststörung (F40, F41, F43) oder mit Burn-Out (Z73). Eine klare Differentialdiagnose muss daher geschehen, um die Symptome entweder einer psychischen Erkrankung oder einer körperlichen Erkrankung zuzuschreiben. So schließen sich beispielsweise ME/CFS und Neurasthenie gegenseitig aus, hingegen können zu ME/CFS noch gleichzeitig auftretende psychische Erkrankungen hinzukommen (sogenannte "komorbide" Störungen).

Falls komorbide psychische Erkrankungen hinzukommen, handelt es sich meist um eine Folge der körperlichen Erkrankung, aber nicht um die Ursache oder aufrechterhaltenden Faktoren der körperlichen Erkrankung. Als häufigste psychische Folgeerkrankungen treten dabei in 15%-40% der Fälle Depressionen und in 5%-15% der Fälle Angststörungen auf [36]. Weiters ist eine deutlich ausgeprägte gesundheitsbezogene Angst typisch [41].

Aus dem Versorgungsalltag von ME/CFS lässt sich beobachten, dass trotz der Kategorisierung als eine körperliche Erkrankung Patienten oftmals im Gesundheits- und Sozialversicherungssystem eine Reduktion ihrer Beschwerden auf eine psychische bzw. psychosomatische Erkrankung erleben. Das geschieht trotz gegenteiliger Studienlage [25, 36-37, 42-50].

Die wesentlichsten Erkenntnisse daraus sind die folgenden.

ME/CFS kann nicht auf eine Somatisierungsstörung reduziert werden [42], das eingeschränkte Aktivitätslevel ist nicht auf eine phobische Angst vor Bewegung zu erklären [43], komorbide psychische Erkrankungen haben keinen Einfluss auf die Kardinalsymptome wie beispielsweise Erschöpfung [47] und eine orthostatische Intoleranz ist nicht psychosomatisch bedingt [25]. Ebenso ist die Häufigkeit von Persönlichkeitsstörungen in der Höhe von 12% bei ME/CFS gleich hoch wie die einer gesunden Vergleichsgruppe [51].

6. Therapieoptionen: Psychotherapie, Bewegungstherapie (GET), Pacing?

Weil psychische Erkrankungen weder ursächlich noch aufrechterhaltend für ME/CFS sind, greifen typische Behandlungsmethoden, die beispielsweise bei Depressionen gut wirken, nicht. Zwar kann eine psychotherapeutische/klinisch-psychologische Behandlung in der Krankheitsbewältigung oder in der Behandlung komorbider psychischer Erkrankungen unterstützen, doch wird damit nicht eine ME/CFS "weg therapiert" [52-53].

Andere Behandlungskonzepte, die auf eine graduelle Aktivitätssteigerung aufbauen (GET; Graded Exercise Therapy), werden von der National Institute for Health and Care Excellence (NICE) nicht empfohlen [52]. Der Grund dafür ist, dass eine PEM und eine damit zusammenhängende Zustandsverschlechterung zu vermeiden ist.

Als gangbares Behandlungskonzept hat sich jedoch das Pacing herauskristallisiert. Damit ist eine individuelle Herangehensweise gemeint, ein Haushalten der Energiereserven zu erreichen. Das Ziel liegt in der Stabilisierung des Krankheitsgeschehens (z.B. [10]).

7. Sozioökonomische Konsequenzen und Arbeits(un)fähigkeit

ME/CFS hat auch Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit, sowohl in körperlicher als auch psychischer Sicht [53]. Die Arbeitslosenquote von ME/CFS-Patienten schwankt zwischen den Studien und liegt zwischen 45% und 60% [54-55]. Ergebnisse aus Deutschland zeigen, dass 59% der ME/CFS-Patienten eine Erwerbsunfähigkeitspension beziehen [5].

Die Zahlen sind noch dramatischer, wenn nicht nur Arbeitslosigkeit, sondern auch jeglicher Abfall der Arbeitsfähigkeit im Sinne der noch leistbaren Wochenarbeitsstunden betrachtet

wird. So sind 82% von ME/CFS-Patienten entweder arbeitslos oder reduzieren ihre Arbeitszeit aufgrund ihrer Erkrankung [56]. Diese Einschränkungen der Arbeitsfähigkeit bleiben über mehrere Jahre Beobachtungszeitraum aufrecht [53] und eine Änderung der Beschäftigungsquote innerhalb eines Zeitraumes von 6 bis 14 Monaten ist kaum gegeben [55].

Aktuelle Zahlen der Pensionsversicherungsanstalt (PVA [57]) zeigen, dass der größte Anteil der Bezieher, nämlich 45.7%, wegen psychischer Erkrankungen erwerbsunfähig ist. Weit abgeschlagen am zweiten Platz sind es Krankheiten des Skeletts, der Muskeln und des Bewegungs- und Stützapparates in 15.8% der Fälle. Erst an dritter Stelle kommen Krankheiten des Nervensystems bei 8.2% der Fälle.

Aktuelle Zahlen des Arbeitsmarktservice (AMS [58]) zeigen, dass es vor allem Langzeitarbeitslose (> 12 Monate arbeitslos), ältere, schlechter ausgebildete und gesundheitlich beeinträchtigte Personen sehr schwer haben, wieder einen Einstieg in das Erwerbsleben zu finden.

Das beeinflusst die wirtschaftliche Situation der Betroffenen massiv. Zum einen wird vom zuständigen Sozialversicherungsträger oder durch das befassende Arbeits- und Sozialgericht eine prinzipielle Arbeitsfähigkeit in Ursprungsberuf bzw. in einem anderen Beruf am regionalen Arbeitsmarkt (z.B. Portier) festgestellt. Sodann ist das AMS wieder zuständig und kommt seinem Vermittlungsauftrag nach. Zum anderen wird bei der konkreten Arbeitssuche deutlich, dass *de facto* eine geringe bis nicht mehr vorhandene konkrete Integrationswahrscheinlichkeit in den regionalen Arbeitsmarkt besteht. Viele Unterstützungsmöglichkeiten und empfohlene Anpassungen (z.B. flexible Zeiteinteilung, Ruhebereiche am Arbeitsplatz [53]) sind kaum am regionalen Arbeitsmarkt realisierbar.

Literaturverzeichnis

- [1] Lim E.-J. & Son C.-G. (2020). Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, 18, 289-299. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391812/>
- [2] Fukuda, K., Straus, S.-E., Hickie, L., Sharpe, M.C., Dobbins, J. G. & Komaroff, A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Annals of Internal Medicine*, 121, 953-959. Online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7978722/>
- [3] 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, 7-115. Online: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1300/J092v11n01_02
- [4] Institute of Medicine (IOM) (2015). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Redefining an illness. Report guide for clinicians*. Online: <https://www.nap.edu/resource/19012/MECFSc cliniciansguide.pdf>
- [5] Fröhlich, 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, 646. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8306083/>
- [6] Gandasegui, I. M., Laka, L. A., Gargiulo, P.-Á., Gómez-Esteban, J.-C. & Sánchez, J.-V. L. (2021). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a neurological entity? *Medicina*, 57, 1030. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8540700/>
- [7] Yamano, E., Watanabe, Y. & Kataoka, Y. (2021). Insights into metabolite diagnostic biomarkers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 3423. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8037376/>
- [8] Nacul, L. C., Lacerda, E. M., Pheby, D., Champion, P., Molokhia, M., Fayyaz, S., Leite, J. C. D. C., Poland, F., Howe, A. & Drachler, M. L. (2011). Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine*, 9, 91. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3170215/>
- [9] Lim, E.-J., Ahn, Y.-C., Jang, E.-S., Lee, S.-W., Lee, S.-H. & Son, C.-G. (2020). Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *Journal of Translational Medicine*, 18, 100. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7038594/>
- [10] Bateman, L., Bested, A. C., Bonilla, H. F., Chheda, B. V., Chu, L., Curtin, J. M., Dempsey, T. T., Dimmock, M. E., Dowell, T. G., Felsenstein, D., Kaufman, D. L., Klimas, N. G., Komaroff, A. L., Lapp, C. W., Levine, S. M., Montoya, J. G., Natelson, B. H., Peterson, D. L., Podell, R. N., Rey, I R., Ruhoy, I. S., Vera-Nunez, M. A. & Yellman, B. P. (2021). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome:

essentials of diagnosis and management. *Mayo Clinic Proceedings*, 96, 2861-2878. Online: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(21\)00513-9/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(21)00513-9/fulltext)

[11] Comhaire, F. & Deslypere, J. P. (2020). News and views in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): the role of co-morbidity and novel treatments. *Medical Hypothesis*, 134, 109444. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987719309831?via%3Dihub>

[12] Wirth, K. J. & Scheibenbogen, C. (2021). Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, 19, 162. Online: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-021-02833-2>

[13] Paul, B. D., Lemle, M. D., Komaroff, A. L. & Snyder, S. H. (2021). Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *PNAS*, 118, e2024358118. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8403932/>

[14] Poenaru, S., Abdallah, S. J., Corrales-Medina, V. & Cowan, J. (2021). COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 1-16. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8060761/>

[15] Wong, T. L. & Weitzer, D. J. (2021). Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) – a systematic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*, 57, 418. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8145228/>

[16] Wostyn, P. (2021). COVID-19 and chronic fatigue syndrome: is the worst yet to come? *Medical Hypotheses*, 146, 110469. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306987720333600>

[17] Novak, P., Mukerji, S. S., Alabsi, H. S., Systrom, D., Marciano, S. P., Felsenstein, D., Mullally, W. J. & Pilgrim, D. M. (2021). Multisystem involvement in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). *Annals of Neurology*. Online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26286>

[18] Rabaday, S., Altenberger, J., Brose, M., Denk-Linnert, D.-M., Fertl, E., Götzinger, F., de la Cruz Gomez Pellin, M., Hofbauer, B., Hoffmann, K., Hoffmann-Dorninger, R., Koczulla, R., Lammel, O., Lamprecht, B., Löffler-Ragg, J., Müller, C. A., Poggenburg, S., Rittmannsberger, H., Sator, P., Strenger, V., Vonbank, K., Wancata, J., Weber, T., Weber, J., Weiss, G., Wendler, M. & Zweck, R.-H. (2021). Leitlinie S1: long COVID: Differenzialdiagnostik und Behandlungsstrategien. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133 (Suppl. 7), S237-S278. Online: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-021-01974-0>

[19] Taquet, M., Dercon, Q., Luciano, S., Geddes, J. R., Husain, M. & Harrison, P. J. (2021). Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Medicine*, 18, e1003773. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8478214/>

- [20] Schou, T. M., Joca, S., Wegener, G. & Bay-Richter, C. (2021). Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – a systematic review. *Brain, Behavior, and Immunity*, 97, 328-348. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121002816>
- [21] Simani, L., Ramezani, M., Darazam, I. A., Sagharichi, M., Aalipour, M. A., Ghorbani, F. & Pakdaman, H. (2021). Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19. *Journal of NeuroVirology*. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7852482/>
- [22] Robinson, L. J., Gallagher, P., Watson, S., Pearce, R., Finkelmeyer, A., Maclachlan, L. & Newton, J. L. (2019). Impairments in cognitive performance in chronic fatigue syndrome are common, not related to co-morbid depression but do associate with autonomic dysfunction. *PLoS ONE*, 14, e0210394. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6363139/>
- [23] Joseph, P., Arevalo, C., Oliveira, R. K. F., Faria-Urbina, M., Felsenstein, D., Oaklander, A. M. & Systrom, D. M. (2021). Insights from invasive cardiopulmonary exercise testing of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *CHEST*, 160, 642-651. Online: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(21\)00256-7/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(21)00256-7/fulltext)
- [24] Van Campen, C. 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. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2467981X20300044?via%3Dihub>
- [25] Van Campen, C. L. M. C. & Visser, F. C. (2022). Psychogenic pseudosyncope: real or imaginary? Results from a case-control study in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) patients. *Medicina*, 58, 98. Online: <https://www.mdpi.com/1648-9144/58/1/98/htm>
- [26] 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, 967-974. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245721000122>
- [27] Wirth, K. J., Scheibenbogen, C. & Paul, F. (2021). An attempt to explain the neurological symptoms of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Journal of Translational Medicine*, 19, 471. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8607226/>
- [28] Addiego, F. M., Zajur, K., Knack, S., Jamieson, J., Rayhan, R. U. & Baraniuk, J. N. (2021). Subcortical brain segment volumes in gulf war illness and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Life Sciences*, 282, 119747. Online: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0024320521007359?token=D88E001A1B871C3751D403A26A1EBCC43184411CF46765CC21ED0DB2397EB03FAC81144FDBAE2A1A07F7BE9E7E77605C&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211226150459>
- [29] Li, X., Julin, P. & Li, T.-Q. (2021). Limbic perfusion is reduced in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Tomography*, 7, 675-687. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628916/>

- [30] Thapaliya, K., Marshall-Gradisnik, S., Staines, D. & Barnden, L. (2021). Diffusion tensor imaging reveals neuronal microstructural changes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *European Journal of Neuroscience*, 54, 6214-6228. Online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/ejn.15413>
- [31] Zinn, M. A. & Jason, L. A. (2021). Cortical autonomy network connectivity predicts symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *International Journal of Psychophysiology*, 170, 89-101. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0167876021009004>
- [32] Sato, W., Ono, H., Matsutani, T., Nakamura, M., Shin, I., Amano, K., Suzuki, R. & Yamamura, T. (2021). Skewing of the B cell receptor repertoire in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain, Behavior, and Immunity*, 95, 245-255. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121001537?via%3Dihub>
- [33] Hajdarevic, R., Lande, A., Rekeland, I., Rydland, A., Strand, E. B., Sosa, D. D., Creary, L. E., Mella, O., Egeland, T., Saugstad, O. D., Fluge, O., Lie, B. A. & Viken, M. K. (2021). Fine mapping of the major histocompatibility complex (MHC) in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) suggests involvement of both HLA class I and class II loci. *Brain, Behavior, and Immunity*, 98, 101-109. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159121005092>
- [34] Bertinat, R., Villalobos-Labra, R., Hofmann, L., Blauensteiner, J., Sepúlveda, N. & Westermeier, F. (2022). Decreased NO production in endothelial cells exposed to plasma from ME/CFS patients. *Vascular Pharmacology*. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189122000027/pdf?md5=de07b97612d36cd186bd6f97c0abb851&pid=1-s2.0-S1537189122000027-main.pdf>
- [35] König, R. S., Albrich, W. C., Kahlert, C. R., Bahr, L. S., Löber, U., Vernazza, P., Scheibenbogen, C. & Forslund, S. K. (2022). The gut microbiome in myalgic encephalomyelitis (ME)/chronic fatigue syndrome (CFS). *Frontiers in Immunology*, 12, 628741. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8761622/>
- [36] Christley, Y., Duffy, T., Everall, J. P. & Martin, C. R. (2013). The neuropsychiatric and neuropsychological features of chronic fatigue syndrome: revisiting the enigma. *Current Psychiatric Reports*, 15, 352. Online: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11920-013-0353-8>
- [37] Cockshell, S. J. & Mathias, J. L. (2010). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, 40, 1253-1267. Online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20047703/>
- [38] Cvejic, E., Birch, R. C. & Vollmer-Conna, U. (2016). Cognitive dysfunction in chronic fatigue syndrome: a review of recent evidence. *Current Rheumatology Reports*, 18, 24. Online: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11926-016-0577-9>
- [39] Manca, R., Khan, K., Mitolo, M., De Marco, M., Grieveson, L., Varley, R., Wilkinson, I. D. & Venneri, A. (2021). Modulatory effects of cognitive exertion on regional functional connectivity of the salience network in women with ME/CFS: a pilot study. *Journal of Neurological Sciences*, 422, 117326. Online: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(21\)00019-8/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(21)00019-8/fulltext)

- [40] Murga, I., Aranburu, L., Garguilo, P. A., Gómez-Esteban, J.-C. & Lafuente, J.-V. (2021). The maintained attention assessment in patients affected by myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a reliable biomarker? *Journal of Translational Medicine*, 19, 494. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8645147/>
- [41] Daniels, J., Parker, H. & Salkovskis, P. M. (2020). Prevalence and treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and co-morbid severe health anxiety. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 20, 10-19. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1697260019302479>
- [42] Bram, A. D., Gottschalk, K. A. & Leeds, W. M. (2019). Chronic fatigue syndrome and the somatic expression of emotional distress: applying the concept of illusory mental health to address the controversy. *Journal of Clinical Psychology*, 75, 116-131. Online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jclp.22692>
- [43] Gallagher, A. M., Coldrick, A. R., Hedge, B., Weir, W. R. C. & White, P. D. (2005). Is the chronic fatigue syndrome an exercise phobia? A case control study. *Journal of Psychosomatic Research*, 58, 367-373. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022399905000140?via%3Dihub>
- [44] Herane-Vives, A., Papadopoulos, A., de Angel, V., Chua, K.-C., Soto, L., Chalder, T., Young A. H. & Cleare, A. J. (2020). Cortisol levels in chronic fatigue syndrome and atypical depression measured using hair and saliva specimens. *Journal of Affective Disorders*, 267, 307-314. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719314466?via%3Dihub>
- [45] Larkin, D. & Martin, C. R. (2017). The interface between chronic fatigue syndrome and depression: a psychobiological and neurophysiological conundrum. *Clinical Neurophysiology*, 47, 123-129. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0987705317300072?via%3Dihub>
- [46] Moss-Morris, R. & Petrie, K. J. (2001). Discriminating between chronic fatigue syndrome and depression: a cognitive analysis. *Psychological Medicine*, 31, 469-479. Online: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11305855/>
- [47] Natelson, B. H., Lin, J.-M. S., Lange, G., Khan, S., Stegner, A. & Unger, E. R. (2019). The effect of comorbid medical and psychiatric diagnoses on chronic fatigue syndrome. *Annals of Medicine*, 51, 371-378. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7877877/>
- [48] O'Leary, D. (2019). Ethical classification of ME/CFS in the United Kingdom. *Bioethics*, 33, 716-722. Online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bioe.12559>
- [49] Stein, E. (2005). *Chronic fatigue syndrome. Assessment and treatment of patients with ME/CFS: clinical guidelines for psychiatrists*. Online: https://www.google.at/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwipjleZwJD1AhX2RfEDHTBwBdcQFnoECAMQAQ&url=https%3A%2F%2Fsacfs.asn.au%2Fdownload%2Fguidelines_psychiatrists.pdf&usq=AOvVaw0Dzf0bxtwAG7FFeBeWpDc1
- [50] Weir, W. & Speight, N. (2021). ME/CFS: past, present, future. *Healthcare*, 9, 984. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394918/>

- [51] Courjaret, J., Schoote, C. K. W., Wijnants, H., Moorkens, G. & Cosyns, P. (2009). Chronic fatigue syndrome and DSM-IV personality disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 66, 13-20. Online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S002239990800353X?via%3Dihub>
- [52] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2021). *Myalgic encephalomyelitis (encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management. NICE guideline*. Online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206>
- [53] Vink, M. & Vink-Niese, F. (2019). Work rehabilitation and medical retirement for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. A review and appraisal of diagnostic strategies. *Diagnostics*, 9, 124. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6963831/>
- [54] Castro-Marrero, J., Faro, M., Zaragozá, M. C., Aliste, L., de Sevilla, T. F. & Alegre, J. (2019). Unemployment and work disability in individuals with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a community-based cross-sectional study from Spain. *BMC Public Health*, 19, 840. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599355/>
- [55] Stevelink, S. A. M., Mark, K. M., Fear, N. T., Hotopf, M. & Chalder, T. (2021). Chronic fatigue syndrome and occupational status: a retrospective longitudinal study. *Occupational Medicine*, kqab170. Online: <https://academic.oup.com/occmed/advance-article-abstract/doi/10.1093/occmed/kqab170/6453039?redirectedFrom=fulltext>
- [56] Krumina, A, Vecvagare, K., Svirskis, S., Gravelina, S., Nora-Krukle, Z., Gintere, S. & Murovska, M. (2021). Clinical profile and aspects of differential diagnosis in patients with ME/CFS from Latvia. *Medicina*, 57, 958. Online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8467618/>
- [57] Pensionsversicherungsanstalt (PVA) (2020). *Jahresbericht für 2020*. Online: <http://www.pv.at/cdscontent/load?contentid=10008.750491&version=1628502978>
- [58] Walch, I. (2021). *Langzeitarbeitslosigkeit und Langzeitbeschäftigungslosigkeit*. Online: <https://www.ams-forschungsnetzwerk.at/deutsch/publikationen/BibShow.asp?id=13440&sid=31855040&look=0&stw=langzeitarbeitslos&gs=1&lng=0&vt=0&or=0&woher=0&aktt=0&zz=30&mHlId=0&mMlId=0&sort=jahrab&Page=1>