

Diagnostik und Therapie der Fibromyalgie und des Chronic-Fatigue-Syndroms

Eine Zusammenfassung des Vortrags vom 19.10.02 anlässlich der Jahreshauptversammlung der MCS-CFS-Initiative in Düsseldorf.

- **Eine zeitgemäße Änderung der Begriffsinhalte psychosomatischer Erkrankungen ist nötig:**

Betroffene, die unter chronischer Müdigkeit und Schmerzen leiden, müssen damit leben, dass diese Beschwerden im medizinischen Sprachgebrauch als funktionell, somatisiert oder somatoform bezeichnet werden. Ein Trost ist, dass ja nur vermutet wird, dass die Symptome durch seelische Vorgänge hervorgerufen werden. Verschlimmert werden Müdigkeit und Schmerzen in der Tat durch seelische Belastungen, aber auch durch körperliche und geistige, kurz durch Stressoren jedweder Genese. Auch an physikalische und chemische Stressoren muss gedacht werden.

Genetisch zu erklärende Erkrankungen, z.B. Mutationen bestimmter Calcium- Ionenkanäle, führen ohne Stress nicht unbedingt zu Symptomen, aber unter Stress dann sehr wohl zu Migräne oder bestimmten Bewegungsstörungen. Somit sollte die inhaltliche Bedeutung des Begriffs psychosomatische Beschwerden neuen naturwissenschaftlichen Erkenntnissen angepasst werden. Es handelt sich nicht um seelisch verursachte Erkrankungen, die mit körperlicher Gesundheit gleichzusetzen ist, sondern um Erkrankungen, die durch meist derzeit noch unbekannte Faktoren in wahrscheinlich multikausaler Verkettung durch vielgestaltige Stressoren verschlimmert werden können. Die Funktion ist beeinträchtigt. Da biologische Funktion an Energieübertragungsvorgänge gekoppelt ist, handelt es sich also um Energiemangelkrankungen im weitesten Sinne des Wortes. Die Lebensenergie ist herabgesetzt. So gesehen bekäme auch der Begriff „Depression“ einen neuen Inhalt, wäre wie eine Wirtschaftsdepression eines Staates zu verstehen.

- **Die sozialrechtliche Problematik dieser Erkrankungen:**

Funktionelle Störungen werden früh vom energieverarmten Organismus gespürt, lassen sich lange Zeit aber noch nicht an mit dem Auge sichtbaren Strukturschäden nachweisen. Das ist das Dilemma in der sozialrechtlichen Begutachtung. Sich nur auf subjektiv Erlebtes zu stützen, weigert sich das deutsche Sozialrecht, obwohl im internationalen Schrifttum eine gerechtere Bewertung bereits stattgefunden hat. In Gutachten müssen in solchen Fällen Quer- und Längsschnitt-Betrachtungen eines Beschwerdebildes und die Persönlichkeit des zu Begutachtenden mit in die Gesamtschau einbezogen werden, um analoge Bedingungen zu leicht zu objektivierbaren Beweisen herstellen zu können.

- **Eigene psychotherapeutische Erfahrungen mit funktionell Erkrankten:**

Als Psychotherapeutin erfährt man viel von seinen Patienten, unter anderem auch, wie sie sich in ihrem Körper fühlen. Das Gefühlte ist real, spricht keineswegs für primäre seelische Erkrankung, wird als körperlich empfunden, ist willentlicher Beeinflussung entzogen. Psychotherapie beseitigt die Symptome allerhöchstens bei leichter und gerade beginnender Symptomatik, falls es gelingt, zügig ungünstige psychosoziale Einflüsse auszuschalten.

In chronifizierten Fällen, wie Chronic-Fatigue-Syndrom oder Fibromyalgie dagegen, ist es bereits zu nennenswerter fixierter Schädigung von Funktionssystemen oder aber zu biochemischer oder sogar schon sichtbarer Strukturschädigung gekommen. Dann hilft Psychotherapie in der Regel nur noch, mit der Krankheit besser umzugehen. Nach allen eigenen Erfahrungen schreitet in den chronifizierten Fällen trotz intensivster psychotherapeutischer Behandlung die Erkrankung unbarmherzig und eigengesetzlich voran.

- **Neben genetisch bedingten Funktionsstörungen gibt es behandelbare Mangelzustände, die zu Funktionsstörungen führen:**

Wichtig zu wissen für Ärzte ist es, dass es eine Fülle von Erkrankungen gibt, die Müdigkeit, Schmerzen und Funktionsstörungen hervorrufen, die aber mit normalem Routinelabor und nicht richtungsweisendem körperlichem Routine-Untersuchungsbefund einhergehen.

Neben allen möglichen genetischen Störungen einzelner Enzyme oder Rezeptoren muss auch Mangel an Eisen, Vitamin B12 oder B6, Folsäure, Calcium und Phosphat, sowie Störungen der Funktion der Schilddrüse, Nebenniere oder Hypophyse bedacht werden, um nur die wichtigsten behandelbaren Bedingungen zu nennen, die bei dem Symptom Müdigkeit vorkommen können.

Meiner Meinung nach ist es falsch, nicht mehr von Chronic-Fatigue-Syndrom (CFS), multipler Chemikaliensensitivität (MCS) oder Fibromyalgie (FM) zu sprechen, wenn ein Mangel oder eine Hormonstörung festgestellt wird, da sich meist im Falle der Chronifizierung trotz korrekter schulmedizinischer Behandlung der

Gesamtzustand des Kranken nicht mehr durchschlagend bessert. Richtiger ist es, den beschreibenden Charakter der Begriffe CFS, MCS und Fibromyalgie beizubehalten, solange Beschwerden vorhanden sind.

- **Sonnenmangel als Paradigma für entstehende chronische Müdigkeit, Funktionsstörungen und Schmerzen:**

Meine Sicht der Dinge wurde geschult durch die 1993 gemachte Entdeckung, dass Müdigkeit und vielfältige Begleitsymptome, die in unserem Sprachgebrauch als psychosomatisch bezeichnet werden, durch Mangel an Sonneneinstrahlung hervorgerufen werden können. Aus einer inzwischen gereiften Sicht der Dinge sehe ich heute im Sonnenmangel, der zu Vitamin D-Mangel und damit zu Calcium- und Phosphat-Mangel führt, einen Sonderfall einer allgemeineren Grundbedingung, die immer bei chronischer Müdigkeit eintritt. Diese allgemeinere Grundbedingung ist Energiemangel. Gewisse biologische Grundvorgänge sind bei Energiemangel fest aneinander gekoppelt. Jede einzelne Zelle des Organismus unterliegt dieser Grundbedingung, aus der eine Systembedingung für den Zellverband folgt. Daher entsteht neben anderen Symptomen vor allem Müdigkeit.

- **Zellstress als Oberbegriff für die Auslösung von chronische Müdigkeit, Funktionsstörungen und Schmerzen:**

Auf zellulärer Ebene führt eine ungünstige Einwirkung auf den Zellstoffwechsel immer zu Zellstress. Dieser wiederum führt neben weiteren Geschehnissen auch zu einer Dysregulation des Calcium- und Phosphathaushaltes im Inneren der Zelle. Freies Calcium in der Zelle steigt, gebundenes Calcium und Phosphat dagegen sinkt. Absinken von intrazellulärem Phosphat bedingt Energiemangel. Dieser ist gleichbedeutend mit Müdigkeit und Funktionsstörung, da jede Funktion von Energie abhängt. Dass es zu Schmerzen kommt, mag auf den ersten Blick verwundern. Verdeutlicht man sich aber, dass Energiemangel auch zu Strukturschäden führt, da biologische Struktur unter Energieverbrauch aufrechterhalten wird, so verwundern die auftretenden Schmerzen keineswegs mehr. Die Schmerzen können dann als Folge von Entzündungs- und Abräumvorgängen nach Zellstrukturschädigung verstanden werden. Sie sind also keineswegs ein hysterisches oder hypochondrisches Symptom, sondern haben Signalcharakter, drücken aus, dass der Gesamtorganismus in Gefahr ist. Sie läuten Alarm. Zugrunde gehende Struktur führt zu Gewebeschäden, was nichts anderes bedeutet, zu Degeneration von Gewebe.

Es kann also fest gehalten werden, dass funktionelle Störungen von Energiemangel zeugen. Sie können durch unterschiedlichste Störungen (Stressoren), die sich nachteilig auf die Energiebildung auswirken, hervorgerufen werden.

- **Die Koppelung von Energiemangel an oxydativen Stress und Zellazidose und die Folgen im gesamten Organismus:**

Wichtig ist nun, dass Energiemangel der Zelle immer und streng biologisch gekoppelt auch zu erhöhtem oxydativem Stress (erhöhtem Anfall an freien Radikalen) und zu Übersäuerung der Zelle führt, gefolgt von Gewebeübersäuerung. Freie Radikale und sich im Gefolge bildende giftige Aldehyde führen zu weitreichenden Strukturschäden der verschiedensten biologischen Bausteine. Das Immunsystem erkennt diese als körperfremd, es kommt zu Zelluntergang oder Autoimmunphänomenen.

Im Gesamtkörper kommt es durch diese Zell- und Gewebeazidose unter anderem zur Entleerung von Calcium- und Phosphatspeichern. Ein wichtiger Speicher für Calcium und Phosphat ist der Knochen. Aufgelöste Knochenminerale puffern die Säure des Blutes, das in solch einer allgemeinen Stress-Situation dann sogar alkalisch reagieren kann. Eine Übersäuerung des Organismus fällt dem Schulmediziner dann gar nicht auf.

Der Volksmund kennt die dargestellten Bedingungen. Wenn zum Ausdruck kommen soll, dass etwas zu viel, zu anstrengend oder unangenehm ist, so spricht er von „Ich bin sauer.“, wenn etwas chronisch als zu anstrengend empfunden wird, dann wird gesagt „Das ist auf meine Knochen gegangen“. Wenn es noch schlimmer gekommen ist, dann wird davon gesprochen, dass „etwas an die Nieren gegangen ist“.

Auch für letzteres gibt es inzwischen naturwissenschaftliche Belege, da tatsächlich im Energiemangel Ionenpumpen der Nierenkanälchenzellen nicht mehr ausreichend arbeiten können und die Niere Säure schlechter ausscheiden kann, was dann einen Teufelskreis des Energiemangels einleitet, da eine übersäuerte Zelle eine schlechtere Energieausbeute (verminderte ATP-Bildung) hat.

- **Die Trauma- sollte gegen die Stresstheorie ausgetauscht werden:**

In der tiefenpsychologischen Lehre, unter anderem von Sigmund Freud entwickelt, werden psychosomatische Störungen als grundsätzlich reversibel angesehen, sofern es gelingt, das Trauma bewusst zu machen, das heißt, der seelischen Verdrängung zu entreißen.

Die sogenannte Stresstheorie dagegen erkennt initiale, dem Überleben der Zelle dienliche Anpassungsmechanismen an, die erst nach einem kritischen Zweitschlag zu irreversiblen Schädigungen führen,

endend im Untergang der Zelle. Die Stresstheorie passt besser zu den beobachteten Krankheitsverläufen und berücksichtigt die Unumkehrbarkeit einer kritischen Gesamtsumme von Stress.

Durch Zellstress kommt es zu weitreichenden Veränderungen im gesamten Organismus. Zunächst kann ein einzelner Zellstress noch kompensiert werden, dank der Bildung von Calcium- bindenden Stressproteinen. Wenn aber zu zahlreiche Stressproteine gebildet werden oder aber der sogenannte Zweitschlag auf das eben noch kompensierte System einwirken, kommt es zur genetischen Umprogrammierung und schließlich zur Dekompensation und zur strukturellen Schädigung biologischer Substanz, sowie zu fixiertem organisatorischem Umbau von Zellverbänden.

Alle möglichen Zellstressoren, physikalischer oder chemischer Natur, ob durch Überanstrengung auf geistigem, seelischem oder körperlichem Gebiet entstanden, führen ab einer kritischen Menge und Intensität des Zellstressses zum gleichen Ergebnis.

Dieser dargestellte Tatbestand schmälert nicht den bedeutsamen Einfluss belastender seelischer Erlebnisse auf den ganzen Organismus, also auf Seele und Körper zugleich.

Es lässt sich in den Psychotherapien tatsächlich beobachten, dass Kummer und Sorgen, also auf die Seele einwirkende psychosoziale Bedingungen, zu erheblichen Stressreaktionen führen, allerdings auf der anderen Seite kann auch Leistungssport in Form von Übertraining zum gleichen Ergebnis führen, will heißen, zur chronischen Müdigkeit führen, die durch einfaches Ausruhen nicht mehr weggeht.

- **Die Stadien der chronischen Erschöpfung:**

Durch Fallbeobachtungen habe ich erkannt, dass es unterschiedliche Stadien der Erschöpfungserkrankung gibt.

Im ersten Stadium wird die gefühlte Müdigkeit meist verschwiegen, der Patient sucht den Arzt auf wegen Allergien, Infektionen oder funktionellen Organbeschwerden oder gelegentlicher Schmerzen.

Im zweiten Stadium wird die Müdigkeit geklagt, da der betroffene seine Leistungsfähigkeit im Beruf oder Familie gefährdet sieht, er klagt über chronisch rezidivierende Schmerzen und bekommt beim Arzt schon fixe Diagnosen, z. B. chronische Bronchitis, Migräne, Reizdarm oder Schulter-Arm-Syndrom, usw..

Im dritten Stadium besteht Dauererschöpfung, allgemeine Schwäche geistiger, seelischer und körperlicher Natur, allgemeines Krankheitsgefühl, tiefes Unwohlsein und Ganzkörperschmerz. Eine Fülle von schulmedizinischen Einzeldiagnosen lässt in diesem Stadium vor Bäumen den Wald nicht mehr sehen. Die Summe der Einzelteile ergibt aber nicht das Ganze. Die Verringerung der Lebenskraft des Erkrankten und die Folgen für den ganzen Körper werden nicht als Gefahr für Leib und Leben gesehen, sondern schulmedizinisch mit antidepressiver Medikation oder Psychotherapie behandelt.

- **Frühe Stadien der chronischen Erschöpfung sind meist erfolgreich mit modifizierter Osteoporoseprophylaxe zu behandeln:**

Durch die seit 1993 gemachten Erfahrungen mit der Wirksamkeit einer Calcium- und Vitamin D-Behandlung, die ergänzt werden sollte durch eine Multimineralgabe, um dem Körper wieder Basen zuzuführen, habe ich gelernt, dass die ersten beiden Krankheitsstadien befriedigend bis ausreichend behandelbar sind, sofern andere behandlungsbedürftige Bedingungen mit in den Behandlungsplan einbezogen werden. Solche weiteren behandlungsbedürftigen Bedingungen sind zum Beispiel Eisenmangel oder Schilddrüsenfunktionsstörungen, aber selbstverständlich auch begleitende seelische Leiden, zum Beispiel bei aktuellen Lebenskonflikten oder bei vorausgegangenem und das ganze Leben überschattenden negativen Kindheitserlebnissen.

Im 3. Stadium lässt sich allenfalls, und auch das nur im besten Fall, trotz aller therapeutischen Bemühungen eine Defektheilung erzielen. Merkwürdigerweise lässt sich die Fibromyalgie oft relativ gut beeinflussen, während CFS und MCS schlecht ansprechen. Aus meiner Erfahrung heraus wird es ab Nahrungs- und Schimmelpilzallergie schwierig, mit der oben genannten Mischung zu behandeln. Ob Phosphatmangel dafür verantwortlich zu machen ist, wird derzeit noch überprüft.

- **Die sogenannte modifizierte Osteoporoseprophylaxe:**

Durch Beobachten der Erkrankten hat es sich herausgestellt, dass diejenige Vitamin D-Dosis am wirksamsten zu sein scheint, die relativ zu Körperoberfläche und Gewicht auch dem Säugling zugeführt wird. Das heißt, dass einem Erwachsenen 10 x so viel Vitamin D gegeben werden kann, wie bei Rachitisprophylaxe verabreicht wird.

Ich benenne diese Behandlungsweise die modifizierte Osteoporoseprophylaxe. Die Modifikation besteht neben der veränderten Dosis zusätzlich in der konsequenten Basenzufuhr in Form von Multimineralien, wodurch Vitamin D-Resistenz vermieden wird. .

- **Die Entwicklung einer geschwächten Entgiftung im Zuge des chronischen Erschöpfungsprozesses:**

Grundsätzlich in allen Stadien der chronischen Müdigkeit lassen sich eingeschränkte Entgiftungsfunktionen beobachten. Diese scheinen mit Dauer der Erkrankung voranzuschreiten und sind bei den chronifizierten Fällen am ausgeprägtesten wahrnehmbar. Auch das Entgiftungssystem scheint erschöpft zu sein. Schon im Stadium I

fällt erhöhte Arzneimittelempfindlichkeit auf. Somit kann MCS als Endstadium einer zunehmend geschwächten Entgiftungsfunktion betrachtet werden. Im Stadium des MCS bekommt jeder Fremdstoff „relative Toxizität“.

Der Begriff der relativen Toxizität hilft, die Gräben zwischen Erkrankten und Gegnern abzutragen. Statt von einem „Ökochonder“ zu sprechen, sollte von den Kritikern gesehen werden, dass eine sehr geschwächter Gesamtorganismus keine Kraft mehr hat, Fremdstoffe chemisch in ungiftige Produkte umzuwandeln. Individuelle genetische Ausstattung des Entgiftungsapparates und Interaktionen verschiedenster Gifte, die für sich alleine betrachtet, alle im subtoxischen Bereich liegen, so dass dadurch eine „Giftung“ im Organismus entsteht, tragen neben Energiemangel zu chemischer Überempfindlichkeit bei.

Es bleibt an dieser Stelle anzumerken, dass allerdings gerade MCS-Kranke diese von mir unterstellte Schwäche oft nicht in Form von Müdigkeit spüren. Sie sind in einem cerebralen Reizzustand, der Volksmund würde sagen, sie seien „überdreht“.

- **Eine mögliche Ursache für gestörte Entgiftung kann auch in verändertem Häm-Stoffwechsel liegen:**

Besondere Beachtung und zukünftige Erforschung verdient in diesem Zusammenhang das sogenannte Häm. Es ist ein biologischer Grundbaustein, der als „Beistand“ (prosthetische Gruppe) für viele Enzyme dient. Ohne diesen Grundbaustein könnte das Enzym gar nicht funktionieren. Es hilft, die chemische Übergangsreaktion herzustellen (zu katalysieren). Biochemisch gesehen sind solche Stoffe das „Zünglein an der Waage“.

Das Häm ist Bestandteil sehr vieler antioxidativ und entgiftend wirkender Enzyme, und hilft bei der Übertragung von Sauerstoff im roten Blutkörperchen (mittels Hämoglobin) oder im Muskel (mittels Myoglobin).

Vitamin B6 bindet sich an Häm, und Vitamin B6 ist bei der Bildung des Häms beteiligt. Insofern ergeben sich Bezüge zwischen gestörter Entgiftungsfunktion und gestörter Sauerstoffübertragung einerseits und andererseits Bezüge zu den klinischen Bildern, die Kryptopyrrolurie, beziehungsweise Hemopyrrolurie, genannt werden und mit Verlust von B6 und Zink im Urin, gebunden an Hämstoffwechselprodukte, einhergehen.

Eine Ähnlichkeit zwischen der Arzneiüberempfindlichkeit der erschöpften Patienten und der Porphyrie, einer Erkrankung, die durch angeborene Störungen des Hämstoffwechsels entsteht, ist nicht zu leugnen. Da es erworbene Porphyrien gibt, ist die Krypto- bzw. Hemopyrrolurie wahrscheinlich eine solche. Interessant ist auch, dass die Beschreibung des B6-Mangels überraschende Übereinstimmung mit CFS zeigt.

Andererseits ist es auch aufschlussreich, dass das Häm direkt aus Zwischenprodukten des Zitronensäurezyklus synthetisiert wird, was bedeutet, bei gestörtem Abbau von Kohlenstoffen, wie er bei Mangel an Calcium im Mitochondrium, der „Energiewerkstätte“ der Zelle, vorkommt, und zu Energiemangel führt, wird auch Häm nicht ausreichend gebildet. Auch so wird es nachvollziehbar, warum es zwischen verminderter Energiebildung und Störung der Entgiftung und gestörter Sauerstoffübertragung, somit 3 Kernsymptomen chronischer Erschöpfung, Zusammenhänge gibt.

- **Das weltweite Umdenken der Ärzte hat begonnen:**

Abschließend noch einige tröstliche Entwicklungen, die zwar nicht Deutschland betreffen, aber Nachbarländer und vornehmlich den englischsprachigen Raum.

Eine internationale Arbeitsgruppe benennt schulmedizinisch geläufige Parameter als Stressparameter. Genannt werden Prolaktin, Cholesterin, Harnsäure und HbA1 (der sogenannte Speicherzuckerwert). Indirekt haben diese Autoren damit den durch klinische Beobachtung erkennbaren Zusammenhang zwischen Stress, Arteriosklerose und Altersdiabetes gewürdigt.

Auch die moderne Kardiologie beginnt die Bedeutung des oxydativen Stresses für die endotheliale Dysfunktion als erstes Geschehnis bei hohem Blutdruck und Gefäßverengung zu erkennen.

So bleibt also zu hoffen, dass sich bald die Kontrahenten CFS-Kranke und Schulmediziner versöhnen könnten.

Tröstlich ist auch, dass inzwischen die starke Überlappung zwischen CFS, MCS und Fibromyalgie und die erbliche Komponente, insbesondere der Fibromyalgie, gesehen wird. Auch der Prozesscharakter der chronischen Müdigkeit und die „Bürde der Erkrankung“ in Form von Funktionseinschränkung im Beruf und Alltag, und die Notwendigkeit eines empathischen, das heißt, einfühlsamen Umgangs mit den Erkrankten, wird langsam erkannt und anerkannt.

Auch dass bei solchen Erkrankungen der Calciumhaushalt anhand der Bestimmung des Parathormons (Nebenschilddrüsenhormons) überprüft werden sollte, lässt hoffen, dass Wege für neues Denken und weitere Erforschung geöffnet sind.

Moderne neurologische Fachliteratur setzt sich ihrerseits inzwischen mit oxydativem Stress und mit genetischen Veränderungen als Ursache degenerativer Hirnveränderungen auseinander. Die Notwendigkeit, subtile Hirnleistungsstörungen zu objektivieren, wird thematisiert.

- **Ausblick:**

Lediglich die toxikologische Literatur hinkt den genannten neuen Erkenntnissen noch kräftig hinterher. Die Folgen der Gifteinwirkungen am 11. September 2001 in New York und am 27. Oktober 2002 in Moskau werden vielleicht ein Umdenken der Toxikologen erzwingen, so dass in Zukunft bleibende und fortschreitende Schädigung des Organismus nach einer kritischen Menge an Gift nicht mehr verleugnet wird, wobei immer die individuelle Entgiftungskapazität berücksichtigt werden muss.

- **Literatur:**

- Menken M, Munsat TL, Toole JF. The Global Burden of Disease Study. Implications for neurology. *Arch Neurol* 2000; 57:418-422
- Diaz-Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000; 57:1422-27
- Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346: 257-70
- Lipton RB, Stewart WF, von Korff M: Burden of migraine: societal casts and therapeutic opportunities. *Neurology* 1997; 48:suppl.3: S4-S9.
- Galea S, Ahern J, Resnick H et al. Psychologic sequelae of the September 11 Terrorist attacks in New York city. *N Engl J Med* 2002; 346: 982-7
- Müller W, Kühl M, Stratz Th et al: Die Begutachtung der Fibromyalgie. *Med Sach* 93 1997; 11
- Kolarz G. Fibromyalgiesyndrom. In: *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. eds. Miehle W, Fehr K, Schattenkirchner M et al. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2000; 1272-1278
- Theorell T. Biological markers of long-term effects of naturally occurring stress. In: *Everyday biological stress mechanisms*. ed. Wise TN, Inc.Karger Basel 2001; pp 1-6
- Cleare AJ. Regulatory disturbance of energy. In: *Everyday biological stress mechanisms*. ed. Wise TN, Inc.Karger Basel 2001; pp 17-34
- Junus MB, Khan MA, Rawlings KK et al. Genetic linkage analysis of multicase families with fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1999; 26: 408-12
- Höck AD. Fatigue and 25-Hydroxyvitamin D levels. *JCFS* 1997; 3:3 117-27
- Höck AD. Divalent cations, hormones, psyche and soma: Four case reports. *JCFS* 2000; 6:3/4 117-131
- Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138: 32
- Selye H. Stress and disease. *Science* 1955; 122: 625-31
- Welsh MJ, Gaestel M. Small heat-shock protein family: Function in health and disease. In: *Stress of Life from Molecules to Man*. Csermely ed. New York: Annals of the New York Academy of Sciences, Inc., 1998. 851:28-35
- Punyiczki M, Fe'süs L. The two defense systems of the organism may have overlapping molecular events. In: *Stress of Life from Molecules to Man*. Csermely ed. New York: Annals of the New York Academy of Sciences, Inc., 1998. 851:67-74
- Leist M, Single B, Castoldi AF et al. Intracellular adenosine triphosphate (ATP) concentration: A switch in the decision between apoptosis and necrosis. *J Exp Med* 1997; 185:1481-86
- Buttke TM, Sandstrom PA: Oxidative stress as a mediator of apoptosis. *Immunol Today* 1994; 15:7-10
- Wüllner U. Konzepte zur Pathogenese neurodegenerativer Erkrankungen. *Nervenheilkunde* 2000; 10:552-9
- Tashjian AH. Hormonal regulation of cytosolic free calcium and its functional consequences: The GH-cell model. *Environ Health Perspect* 1990; 84: 27-30
- Bindermann I, Harel S, Earon Y et al. Acute stimulation of creatine kinase activity by vitamin D metabolites in the developing cerebellum. *Biochim ? Biophys Acta* 1988; 972: 9-16
- Behan PO. Chronic fatigue syndrome as a delayed reaction to low-dose organophosphate exposure. *J Nutr Environ Med* 1997; 6: 314-50
- Hausotter W. Begutachtung somatoformer und funktioneller Störungen. Urban & Fischer, München 2002
- Kriegler JS. Fibromyalgia. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC et al. eds. Boston : Butterworth-Heinemann, Inc., 2002, pp. 1383-9
- Dawson DM. Chronic fatigue syndrome. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC et al. eds. Boston : Butterworth-Heinemann, Inc., 2002, pp.1376-82
- Chelimsky Th C, Mehari E. Syndomes associated with fatigue and pain. Neuropathic pain. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC et al. eds. Boston : Butterworth-Heinemann, Inc., 2002, pp. 1353-68
- Reich SG, Jinnah HA. Restless leg syndrome. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC et al. eds. Boston : Butterworth-Heinemann, Inc., 2002, pp. 1334-41
- Rosenfeld J, Jackson C. Quantitative assessment and outcome measures in neuromuscular disease. In: *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC et al. eds. Boston : Butterworth-Heinemann, Inc., 2002, pp. 309-43
- Kiechl S, Lorenz E, Reindl M et al.: Ptol-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *NEJM* 2002; 347:185-92