

PROF. DR. MED. G. KRUEGER
PATHOLOGISCHES INSTITUT
UNIVERSITÄT ZU KÖLN
JOSEPH-STELZMANN-STR 9
5000 KÖLN 41
TEL. 0221-478 5260

PRIV.:
LAHNSTR. 3
5000 KÖLN 40
TEL. 02234-73508

DATUM: 13.3.1990 re./

Landgericht Düsseldorf
11. Zivilkammer
Neubrücke 3
4000 Düsseldorf 1

Betr.: Geschäftsnummer
./. Landeskrankenhilfe V.V.a.G.

Ausführliche, sachverständige und wissenschaftlich begründete gutachtliche Stellungnahme entsprechend des Beweisbeschlusses vom 12.05.1989 in Sachen ./. Landeskrankenhilfe (Blatt 145 der Akte) zu Frage einer medizinisch notwendigen oder zumindest vertretbaren Heilbehandlung im Sinne des Paragraphen 1 Teil I Absatz 2 der allgemeinen Vertragsbedingungen (Bl. 53 GA) betreffend die von Aug. 1987 bis Mitte 1988 durchgeführten Behandlungen (Bl. 9 und 10 der Akte).

Als Unterlagen für die eigene gutachtliche Beurteilung dienten die übersandte Akte des Landgerichtes (Bl. 1 bis 159). Zusätzlich angefordert wurden anlässlich der Behandlung durch Herrn Dr. Hilgers erhobene Befundkopien, die zu den Bl. 9 und 10 der Akte angeführten Rechnungsbeträge führten, und die aus der Akte selbst nicht ersichtlich waren.

Von einer nochmaligen Untersuchung der Patientin selbst wurde abgesehen, da bekannterweise bei dem vorliegenden Krankheitsbild eine einmalige Untersuchung wenig Aussagekraft hat und eine Verlaufsbeobachtung der krankhaften Erscheinungen aus den Unterlagen Herrn Dr. Hilgers sowie der in der Akte vorliegenden Gutachten möglich ist.

Aktenauszug:

a) Vorgeschichte (Bl. 73, 74, 91 und 13a der Zusatzunterlagen):
Im Kindesalter Masern, wiederholt Erkältungen und einmal eine Lungenentzündung. Mit 17 Jahren Entzündung der Adnexe.
Im 198 Entzündung des Vestibularnerven mit Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Sehstörungen, Erbrechen. Klinische Behandlung

in der Neurologischen Universitätsklinik Düsseldorf.
Nach "klinischer Ausheilung" wiederholt offenbar leichtere Rezidive.

198 Entfernung der Gebärmutter und der linken Adnexe wegen entzündlicher Erkrankung.

198 gutartige Brustdrüsenenerkrankung diagnostiziert (fibröse Mastopathie). Nach klinischer Behandlung Pilzinfektion und Rezidiv der Beschwerden mit Schwindelgefühl, Übelkeit, Brechreiz und Sehstörungen.

198 Gesichtsröse (bakterielle Infektion von Haut und Unterhautfettgewebe durch Streptokokken).
Daneben in unregelmäßigen Abständen rezidivierende Darmbeschwerden, diagnostiziert als "Colon irretabile" (Reizdarm).

Weitere Vorgeschichte:

Allergien werden von der Patientin verneint, desgleichen Nikotin- oder Alkoholdabusus. Sie betätigt sich regelmäßig sportlich und arbeitet ganztätig als Technische Zeichnerin.

Pathologische Befunde (Bl. 73, 78 bis 81, 92 bis 99 sowie aus den zusätzlichen Unterlagen 28 bis 34):

Am 198 wurde eine "somatisierte Depression" diagnostiziert ohne Mitteilung von Befunden, die diese "Diagnose" stützen.

198 : Grenzwertig vergrößerte Milz, sonst kein auffälliger Befund.

198 : Geringe Lymphknotenvergrößerung axillär rechts. Geringe Immunglobulin IgE-Erhöhung. Viruserologie: Anti-EBV-EA 1:40.
Haut: Follikulitis im Schultergürtelbereich. V. a. Nagelmykose.
Darüber hinaus kein pathologischer Befund.

1988: Viruserologie EBV-EA 1:40.

1987: Immunglobulinsubklassen IgG 3-Mangel.

Zusammengefaßte subjektive Beschwerden:

Wiederholt auftretendes Schwindelgefühl, Nervosität, Übelkeit, verschwommenes Sehen, Gelenkschmerzen, rezidivierende Depressionen.

Gutachtliche Stellungnahme:

Die Patientin leidet/offenbar unter einem Krankheitsbild, daß je nach Kenntnis der Literatur oder nach eigener Erfahrung von dem behandelnden Arzt und den Vorgutachtern als psychovegetatives Syndrom, somatisierte Depression, reaktivierte Epstein-Barr-Virus-Infektion oder chronisches Müdigkeitssyndrom bezeichnet wird. Die richtige Diagnose sollte dabei durch entsprechende Untersuchungsergebnisse gestützt und Grundlage für eine erfolgversprechende Therapie sein.

Als psychovegetatives Syndrom wird ein Symptomenkomplex beschrieben, der bei unterschiedlichen Primärerkrankungen auftreten kann und charakterisiert ist durch die gegenseitige Beeinflussung psychischer und körperlicher Funktionen. Die gegenseitige Beeinflussung geht in beide Richtungen, d. h. psychische Störungen bei organischen Hirnerkrankungen können periphere Körperfunktionen beeinflussen und primäre Erkrankungen peripherer Organe der unter-

schiedlichsten Art (entzündliche Erkrankungen, tumoröse Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen) können psychische Reaktionen beeinflussen. Mit der Diagnose eines psychovegetativen Syndroms, wie auf Bl. 14 hinten der zusätzlich beigefügten Unterlagen angegeben, trägt somit nicht zu Klärung der Grunderkrankung bei. Die vorgeschlagene Therapie ist entsprechend symptomatischer Natur und kann nur unterstützend wirken.

Die "Diagnose" somatisierte Depression entspricht in ähnlicher Weise nur der Feststellung eines Symptoms und gibt keinerlei Auskunft über die Grunderkrankung. Sie wird darüber hinaus durch keinerlei Untersuchungsergebnisse gestützt (Bl. 73 der Akte).

Es bleiben die Diagnosen chronische Epstein-Barr-Virus-Infektion (entsprechend der Diagnose des Streitverkündeten Dr. Hilgers) und des sog. chronischen Müdigkeits-Syndroms (entsprechend des Gutachtens von Herrn Prof. Dr. J. R. Kalden, Bl. 82). Letzterer weist in seinem Gutachten auf Zusammenhänge zwischen beiden hin.

Das chronische postinfektiöse oder postvirale Müdigkeitssyndrom, nicht ganz korrekter Weise auch als chronische Mononukleose bezeichnet, stellt eine Erkrankung dar, die seit über 100 Jahren bekannt ist und als Folge einer nicht adäquat abgeheilten Infektion oder häufig rezidivierender Infektionen auftritt (Literaturverzeichnis 1.-3.). Die Diagnose des postviralen chronischen Müdigkeitssyndroms erfordert eine dezidierte Durchuntersuchung des Patienten mit Ausschluß einer Reihe von Erkrankungen, die das zitierte chronische Müdigkeitssyndrom nachahmen können bzw. Müdigkeit oder Depression als ein Symptom aufweisen. Ein entsprechendes differentialdiagnostisches Schema wurde von HOLMES und Mitarbeitern 1988 publiziert (Literaturverzeichnis 4.) und auf einer kürzlichen Arbeitstagung ausführlich diskutiert (Literaturverzeichnis 2.). Entsprechend der in beiden grundlegenden Arbeiten zitierten Kriterien (die auch in der deutschen Literatur wiederholt publiziert wurden (Literaturverzeichnis 5. bis 7.)), wurden bei der hier zu Diskussion stehenden Patientin sämtliche differentialdiagnostisch in Frage kommenden Grunderkrankungen ausgeschlossen. Für das Vorliegen eines postinfektiösen chronischen Müdigkeitssyndroms bei der Frau sprechen folgende Symptome:

Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Gelenkbeschwerden, Kopfschmerzen, neuropsychologische Beschwerden wie Reizbarkeit, Sehstörungen und Depression sowie vorübergehende angedeutete Lymphknoten- oder Milzvergrößerung.

(Es sei erwähnt, daß Hypochondrie, psychopathologischer Zustand und endogene Depression zu den häufigsten Fehldiagnosen des chronischen Müdigkeitssyndroms gehören).

Häufigste Ursache für das postinfektiöse chronische Müdigkeitssyndrom sind Virusinfektionen, in erster Linie Infektionen durch das Humane Herpes-Virus-6, gefolgt von Epstein-Barr-Virus, Entero-

viren sowie vereinzelt auch von anderen Erregern (Literaturverzeichnis 8. und 9.). Der Nachweis eines entsprechenden persistierenden oder reaktivierten Virusinfektes ist häufig sehr schwierig, da die Patienten entweder eine defekte Antikörperbildung aufweisen, oder Antikörper nur gegen ganz bestimmte Virusproteine einen Hinweis auf die reaktivierte Infektion geben (Literaturverzeichnis 2., 10. und 11.). Letzteres gilt insbesondere auch für Infektionen mit Epstein-Barr-Virus.

Bei der Patientin wurden wiederholt im Serum Antikörper gegen das früh auftretende Protein nach Infektion bzw. Reaktivierung (EA) nachgewiesen bei praktisch unauffälligen Antikörpern gegen andere Proteine. Diese Konstellation ist gerade zu charakteristisch für eine reaktivierte Epstein-Barr-Virus-Infektion bei einem nicht voll abwehrfähigen Patienten. Dieses Thema wurde u. a. ausgiebig anlässlich eines internationalen Workshops behandelt (Literaturverzeichnis 12.).

Zu einer Reaktivierung latenter Virusinfektionen kommt es im Rahmen herabgesetzter körpereigener Abwehr. Derartige Abwehrstörungen, die eine unterschiedliche Ursache haben können, sind in ihrer Art und ihrer Dauer variabel und nur mittels gezielter wiederholter Untersuchungen nachweisbar (Literaturverzeichnis 2.). Am häufigsten finden sich (bei der Patienten nicht kontrolliert) Funktionsstörungen der natürlichen Killerzellen (in 2/3 der Patienten). In anderen Fällen besteht ein Synthesemangel an bestimmten Immunglobulinklassen oder Subklassen (Subklassendefekte). Das Fehlen einer Immunglobulin M-Bildung gegen Epstein-Barr-Virus bei der Patienten und ein IgG-3-Subklassenmangel wurde bei Frau nachgewiesen. Das dieser Subklassenmangel real bestand, wird aus dem ebenfalls bei der Patienten beobachteten reaktiven Immunglobulin E-Erhöhung ersichtlich, ein Phänomen, das häufig beobachtet wird bei bestimmten Subklassendefekten. Schließlich deutet die Anamnese von Frau mit seit Kindheit wiederholt auftretenden Infektionen einschließlich von Virusinfektionen und Pilzinfektionen für eine zumindest labile Abwehr-lage.

Sämtliche somit erhobenen pathologischen Befunde bei der Patienten sprechen für das Vorliegen eines postinfektiösen chronischen Müdigkeitssyndroms, offenbar rezidivierend und zum Teil in seinem Schweregrad grenzwertig, hervorgerufen durch rezidiert aktivierte Epstein-Barr-Virus-Infektionen. Dabei läßt die wiederholt aufgetretene Symptomatik mit Kopfschmerz, Schwindel und Sehstörungen rein anamnestisch auch eine begleitende Reaktivierung einer anderen Herpesvirusinfektion (Varicella-Zostervirus), wie aufgrund einer vorübergehenden Bläschenbildung vom behandelnden Arzt angenommen, nicht ausschließen. Letzteres dürfte die Annahme einer Abwehrschwäche nur noch unterstreichen.

Zur Therapie der erwähnten Herpesvirus-assoziierten postinfektiösen Müdigkeitssyndrome gibt es bisher keine abschließenden Empfehlungen. Zwei durchgeführte kontrollierte Studien unter Verwendung üblicher Virustatika (Acyclovir) blieben ohne Erfolg (Literaturverzeichnis

2.). Aus der großen Reihe rein symptomatischer Maßnahmen mit Steroidhormonen, Histaminrezeptor-Blockern, Psychopharmaka sowie allgemeinen Maßnahmen mit Diät, Kontrolle der Mineralien und Vitamingaben scheint aufgrund bisheriger Erfahrungen und bei genauester Indikationsstellung eine Behandlung mit intravenösem Immunglobulin mit und ohne gleichzeitiger Gabe von Interferon erfolgversprechend. Derartige Therapieansätze haben auch bei reaktivierten Herpesvirusinfekt auf dem Boden anderer Grunderkrankungen mit Abwehrschwäche zu Erfolgen geführt (Literaturverzeichnis 13. bis 15.). Voraussetzung für diese nicht billige Therapie ist - wie bereits festgestellt - eine dezidierte Diagnostik und eine regelmäßige Kontrolle des Patienten. Therapie und entsprechende Nachkontrollen sind indiziert nicht nur, um die Arbeitskraft der Patienten zu erhalten, sondern auch um prognostisch ungünstigere Ausgänge (Suizidgefahr, Abnahme der intelligenzmäßigen Leistungen) zu vermeiden.

Zusammenfassende Feststellung:

Die Patientin leidet unter Berücksichtigung aller uns vorliegenden Daten an einem postinfektiösen chronischen Müdigkeitssyndrom, das bei ihr offensichtlich in Schüben verläuft. Wir stimmen hierin mit der Diagnose eines der Gutachter (Prof. Dr. J. R. Kalden) überein. Diese Diagnose ist, wie aus zahlreichen Veröffentlichungen ersichtlich, nur in der Verlaufskontrolle der krankhaften Erscheinungen der Patientin diagnostizierbar und nicht anhand einer einmaligen Untersuchung. Die Diagnostik ist diffizil und schließt insbesondere ein a) die Abgrenzung anderer definierter Erkrankungen und b) den Nachweis persistent oder rezidivierender aktiver Infekte, bevorzugt durch Viren. Beides ist durch den behandelnden Arzt, Dr. A. Hilgers, lege artis geschehen. Darüber hinausgehende diagnostische Methoden zur Stützung der Diagnose eines postviralen chronischen Müdigkeitssyndroms und/oder eines persistierend aktiven Virusinfektes wie z. B. Funktionsprüfungen der natürlichen Killerzellen, spezifische Stimulation von Patiententymphozyten durch definierte Virusantigene, Nachweis Virus-spezifischer Ribonuclease und Polymerase sowie schließlich der Nachweis einer gestörten Bildung von Zytokinen (ICAM u. a.) sind experimenteller/Natur und bisher nicht routinemäßig durchzuführen. Das Krankheitsbild der Patienten mit postviralen chronischen Müdigkeitssyndrom verläuft bekanntermaßen unterschiedlich: Chronisch gleichbleibend, mit regelmäßigen oder mit unregelmäßigen Rückfällen. Aus diesem Grunde ist eine genauer fortlaufende Überwachung der Patientin notwendig. Dies insbesondere, um bei Auftreten einer neuropsychiatrischen Symptomatik Entmarrungserscheinungen des Zentralnervensystems auf dem Boden einer nicht bakteriellen Meningoenzephalitis auszuschließen (Prof. Dr. A. Komaroff, Harvard-Universität, Boston, USA). Die von dem behandelnden Arzt eingeleitete Therapie entspricht dem heutigen Kenntnisstand. Auch dies ist aus zahlreichen wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu entnehmen und widerspricht dem Urteil zumindest eines Teiles der Vorbegutachter (die offenbar mit dem Krankheitsbild nicht voll vertraut sind).

(Prof. Dr. med. G. Krueger)

1. Beard GM: A practical treatise on nervous exhaustion. Wood, New York 1980
2. Levine PH, Krueger GRF, Kaplan M, Bell D, Bell K, DuBois RE, Huang A, Quinlan A, Buchwald D, Archard L, Gupta S, Jones J, Straus S, Tosato G. The post-infectious chronic fatigue syndrome. In: Ablashi DV, Faggioni A, Krueger GRF, Pagano JS, Pearson GR, Epstein-Barr virus and human disease 1988. Humana Press, Clifton 1989; 405-438
3. Komaroff AL. Chronic fatigue syndromes: relationship to chronic viral infections. J Virol Methods 1988; 21: 3 - 10
4. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, Jones JF, ubois RE, Cunningham-Rundless C, Pahwa S, Tosato G, Zegans LS, Purtilo DT, Brown N, Schooley RT, Brus I (1988) Chronic fatigue syndromes: a working case definition. Ann Intern Med 108: 387-389
5. Krueger GRF. Das Lake Tahoe-virus. Dtsch. Aerztbl 1988; 85: 1459-1467
6. Krueger GRF: Humanes Herpesvirus-b Verbreitung und mögliche Pathogenität. Med. akt. 15: 303-305 (1989)
7. Krueger GRF, Sander C. What's new in human herpesvirus-6? Clinical immunopathology of the HHV-6 infection. Path Res Pract 1989; 185: 915-929
8. Ablashi DV, Zompetta C, Lease C, Josephs SF, Balachandran AL, Krueger GRF, Henry B, Luka J, Salahuddin Z. Human herpesvirus-6 (HHV) and chronic fatigue syndrome (CFS). CFS workshop, Montreal Sep 28-29, 1989
Canad Centr Publ Health Lab. in print
9. Archard LC, Peters JL, Behan PO, Doyle D, Mackett M, Bowles NE (1989) Postviral chronic fatigue syndrome: persistence of enteroviral RNA in muscle and elevated creatine kinase. J Roy Soc Med 81: 326-329
10. Pearson GR: Recommended procedures for the diagnosis of persistent active herpesvirus infections. J Virol Methods 21: 291-300 (1988)
11. Roubalova Katerina, Roubal Jaroslav, Skopovy Petr, Fucikova Tereza, Domorazkova Eva and Vonka V. Antibody Response to Epstein-Barr-Virus Antigens in Patients With Chronic Viral Infection
J Med Virol 25: 115-122 (1988)
12. Krueger GRF, Ablashi DV, Gallo Rc: Persistent Herpesvirus Infections
J Virol Methods Vol. 21 (1988)

13. Shapiro RS, Chauvenet A, McGuire W, Pearson A, Craft AW, McGlave P, Filipovich A (1988) Treatment of B-cell lymphoproliferative disorders with interferon alfa and intravenous gamma globulin N Engl J Med 318: 1334
14. Shapiro RS, Filipovich A (1989) Successful therapy for EBV associated B cell lymphoproliferative disorders in immunodeficiency using alpha interferon and intravenous immunoglobulin. pp. 355-360 in Ablashi DV, Faggioni A, Krueger GRF, Pagano JS, Pearson GR (eds.) Epstein-Barr-virus and human disease 1988. Humana Press, Clifton NJ
15. Hoffmann A, Mueller R, Krueger GRF, Moedder B (1988) Erfolgreiche Therapie einer lebensbedrohlichen Infektion mit humanem Herpesvirus Typ 6 (vormals als humanes B-lymphotropes Virus bezeichnet). 150 Tgg Rhein-Westfael Ges Inn Med, Muenster