

# Artikel des Monats August 08 Teil I

Aus: [http://www.cfs-aktuell.de/august08\\_1.htm](http://www.cfs-aktuell.de/august08_1.htm)

## CFS-Forschung Auf der Suche nach einem Durchbruch

Von Suzanne Vernon, PhD  
Wissenschaftliche Leiterin der CFIDS Association of America

Suzanne Vernon hat 11 Jahre bei den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) in der CFS-Forschung gearbeitet, bevor sie zur größten US-amerikanischen Patientenorganisation wechselte. Nähere Informationen finden Sie im Artikel des Monats [August 08 IV](#) auf dieser Website. RC



Das Original dieses Artikels finden Sie unter dieser Adresse:  
<http://www.cfids.org/bonus/vernon2.pdf>  
Übersetzung und Reproduktion mit freundlicher Genehmigung  
der [CFIDS Association of America](#)

### Übersetzung von Regina Clos

Fernsehsendungen über Verbrechen haben immer eine gewisse Popularität genossen, von *Dragnet* über *Hill Street Blues* bis hin zu *Law & Order*. Diese Serien thematisieren verschiedene Aspekte der Verbrechensbekämpfung; manche heben auf die besonderen Fähigkeiten und die Charaktereigenschaften ab, die man zur Aufklärung von Verbrechen braucht, während andere die innovativen forensischen Verfahren ins Licht rücken, die dann zu einer Überführung des Täters führen.

Die vergangenen zehn Jahre meiner beruflichen Karriere habe ich damit verbracht, auch so etwas wie einen Übeltäter ausfindig

### AUF EINEN BLICK

- 20 Jahre Forschung haben eine Menge Wissen über die Epidemiologie des CFS ergeben und viele Anhaltspunkte für die Biologie des CFS geliefert.
- Neue Forschungsinstrumente wie etwa die Mikroarrays in der Genforschung oder die Bioinformatik

zu machen: nämlich die biologischen Grundlagen des CFS. Meine Ausbildung als Mikrobiologin und meine Erfahrung mit chronischen Viruserkrankungen haben mein Interesse für die Herausforderungen geweckt, vor die uns diese Krankheit stellt. Meine Kollegen, die rund um den ganzen Globus damit beschäftigt sind, diesen „Übeltäter“ aufzuspüren, haben ihre gesamte Erfahrung und ihren Instinkt zum Tragen gebracht, und wir profitieren alle von den ständig fortschreitenden technologischen Entwicklungen, die uns neue Instrumentarien für unsere Jagd in die Hand geben.

Was können wir jetzt – mehr als 20 Jahre nach der ersten Veröffentlichung einer Definition des CFS – mit Sicherheit über diese komplexe, lähmende Erkrankung sagen und wo steuern wir hin?

Lassen Sie uns das Forschungsfeld zunächst ein wenig quantifizieren. In den beiden letzten Jahrzehnten sind mehr als 3.500 wissenschaftlich überprüfte Artikel zum CFS veröffentlicht worden. Forscher aus der ganzen Welt haben dazu beigetragen, wobei die Mehrzahl der Arbeiten von Teams aus Australien, Europa, Großbritannien, Japan und den Vereinigten Staaten kommt. Die Regierung der Vereinigten Staaten hat um die 187 Millionen US-Dollar für die CFS-Forschung ausgegeben, und die CFIDS Association hat mit weiteren \$5 Millionen verschiedene Studien unterstützt. Wenn man sich die Teilnehmerzahl der letzten Konferenz der *International Association of CFS/IME (IACFS/IME)* und andere Indikatoren ansieht, dann wird deutlich, dass mehr Wissenschaftler als jemals zuvor sich mit CFS beschäftigen. Dennoch muss dieses Forschungsfeld noch weiter wachsen, um die Komplexität des CFS zu entschlüsseln – sei es zahlenmäßig oder im Hinblick auf das benötigte Fachwissen.

In den 20 Jahren der Erforschung des CFS hat sich eine Menge an wissenschaftlichen Belegen angehäuft. Wie können die bewiesenen Fakten, neue Hinweise und die moderne Technologie integriert werden, um entscheidende Auswirkungen zu haben?

haben die Reichweite der CFS-Forschung enorm ausgedehnt – und einige der so gewonnenen neuen Forschungsergebnisse haben die früheren Entdeckungen untermauert.

- Die CFS-Forschung ist dabei, den Fortschritt zu beschleunigen – in Richtung der Aufdeckung der biologischen Grundlagen dieser Erkrankung.

Die Definition des CFS im Jahr 1987 war ein wichtiger erster Schritt, obwohl es seitdem einige weitere Falldefinitionen gegeben hat und das Thema weiterhin zu Diskussionen führt. Mit einer Definition waren die

Forscher in der Lage, die Verbreitung und die entscheidenden Krankheitsfaktoren in bestimmten Populationen zu untersuchen – also den „Übeltäter“ einzukreisen und wer durch ihn Schaden genommen hat. Die ersten Studien konzentrierten sich auf Cluster-Ausbrüche wie den in Incline Village im US-Staat Nevada oder in Lyndonville im Staat New York oder auf Populationen in Krankenhäusern. Weitere Studien haben sich dann später mit größeren Bevölkerungsgruppen beschäftigt wie in Chicago, Wichita und Georgia.

Aus diesen ersten Bemühungen heraus ergaben sich beachtliche Fortschritte in der Beschreibung der Epidemiologie des CFS, und wir können jetzt mit Sicherheit sagen, dass CFS eine verbreitete und zu schwerwiegender Beeinträchtigung führende Erkrankung ist, die mehr als eine Million Amerikaner betrifft. Frauen erkranken mit größerer Wahrscheinlichkeit an CFS als Männer. Erwachsene erkranken häufiger als Jugendliche, und Jugendliche bekommen es häufiger als Kinder. Weniger als 20 Prozent der Erkrankten haben auch tatsächlich eine Diagnose erhalten. Die Erkrankung bedeutet für die betroffenen Individuen, ihre Familien und die Gesellschaft im Allgemeinen eine enorme Belastung.

Aber was wissen wir darüber, was CFS im Körper anrichtet? Forscher, die die traditionellen wissenschaftlichen Instrumentarien einsetzten, um sich die verschiedensten Körpersysteme anzuschauen, haben eine Menge an Belegen für oft subtile Anomalien im Immunsystem, dem Gehirn, der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse, dem Herz-Kreislaufsystem, dem autonomen Nervensystem und den endokrinen Systemen angehäuft. Anthony Komaroff, MD, von der Harvard Medical School hat diese Anomalien auf elegante Weise in einem Artikel zusammengefasst, der 2006 in einer Spezialausgabe des *CFIDS Chronicle*, dem Heft *Science & Research of CFS* erschienen ist. Diese Studien, die häufig mehr als eine Variable zur gleichen Zeit untersucht haben, konnten jede Menge an „Verdächtigen“ identifizieren, die bei CFS möglicherweise eine Rolle spielen.

Im Verlauf der letzten fünf Jahre hat die Vollendung des Humanen Genomprojekts (siehe Kasten) uns neue Technologien zur Verfügung gestellt, mit der wir die „Verbrechershöhle“ überwachen können. Das hilft uns dabei, uns auf die verdächtigsten „Übeltäter“ zu konzentrieren, die sowohl Motiv als auch Gelegenheit hatten, Böses zu tun – abgesehen von langen Vorstrafenregistern. Genauso wie die Untersuchungsbeamten in *CSI* die innovativen forensischen Instrumentarien zur Aufklärung von Verbrechen nutzen, setzen wir die Genomik, die Proteomik und die Gen-Mikroarrays ein, um zu verstehen, was bei CFS-Patienten auf der molekularen Ebene vor sich geht. Statt *einen* Bluttest zu machen, um *ein* Resultat zu erzielen, liefert heutzutage eine einzige Blutprobe Millionen an Einzelinformationen über mögliche genetische Variationen und den Zustand von tausenden von Genexpressionsmustern und Proteinen. Hinzu kommt, dass die Bioinformatik (computergestützte Untersuchungsverfahren) es uns ermöglicht, große, komplexe

Datenmengen zu untersuchen und Muster zu identifizieren, die die Ergebnisse in einen Zusammenhang bringen – Muster, die man mit den herkömmlichen Techniken zur Datenanalyse unmöglich hätte finden können.

Um es in der Terminologie der Kriminologen auszudrücken – wir haben die Liste der Verdächtigen eingegrenzt und einige der beteiligten Mittäter an dieser Erkrankung gefunden, aber wir sind immer noch dabei, den Hauptübeltäter hinter all den Zerstörungen zu suchen, die angerichtet werden.

Nach 20 Jahren haben wir immer noch keine eindeutig verräterischen physischen Zeichen, offensichtlichen anatomischen Schäden oder einfach zu messenden biologischen Marker für das CFS gefunden, aber die zwei Wege der Untersuchung – die traditionellen und die molekularen – nähern sich in einigen wichtigen und vielversprechenden Entdeckungen an. So haben beispielsweise einige der frühen CFS-Studien auf untypische Werte und Reaktionen im Zusammenhang mit verschiedenen chemischen Botenstoffen - sogenannten Neurotransmittern - hingewiesen, wie Serotonin<sup>1-3</sup> und Katecholamine<sup>4-5</sup>, die den Schlaf, die Körpertemperatur, den Puls, den Appetit, die Stimmung und die Immunfunktionen regulieren. Diese frühen und scharfsinnigen Beobachtungen unterstreichen die Ergebnisse der neueren genetischen Studien. Es gibt jetzt Belege dafür, dass Gene, die an der Funktion der serotonergen, dopaminergen und katecholaminergen Systeme beteiligt sind, bei Menschen mit CFS ungewöhnliche Sequenzen aufzeigen. Diese ungewöhnlichen Sequenzen - bekannt als Polymorphismen - verursachen das CFS wahrscheinlich nicht, aber sie machen die Betroffenen möglicherweise anfälliger für die Erkrankung. Diese Ergebnisse stützen die früheren Befunde von anormalen Werten einiger Neurotransmitter und helfen, die zukünftige Forschung so auszurichten, dass man verstehen lernt, was diese zu bedeuten haben.

Wenn man die molekularen Daten mit den klinischen Informationen über die charakteristischen Symptome, die CFS-Patienten in Schlafstudien, Stresstests und fMRT-Untersuchungen des Gehirns aufweisen, in Zusammenhang bringt, dann wird das unser Wissen über das CFS im Allgemeinen und unter jeweils besonderen Bedingungen schnell erweitern. Dieses Wissen kann uns auch helfen, CFS in verschiedene Subtypen einzuteilen, so wie es vier der Forscherteams im Rahmen des C3-Projekts getan haben, das ich während meiner Tätigkeit bei den CDC geleitet habe - und wie es auch Jonathan Kerr, MD, PhD und sein Team von britischen Forschern in ihrer eigenen Studie berichteten<sup>6</sup>. Diese Ansätze können uns auch helfen, unser Verständnis von Gruppen von Individuen zu differenzieren, die ähnliche Krankheitsprofile aufweisen - statt zu versuchen, eine sehr heterogene Patientenpopulation auf einen Schlag zu verstehen.

## IN DEN WORTEN DER WISSENSCHAFT

**Das Humangenomprojekt** ist eine Forschungsprojekt auf internationaler Ebene, um die Abfolge der Basenpaare in der menschlichen DNA auf ihren einzelnen Chromosomen durch Sequenzieren zu identifizieren und eine Art Landkarte aller Gene des Menschen zu erstellen - also das menschliche Genom zu entschlüsseln. Durch seine Fertigstellung im April 2003 kann man jetzt den kompletten genetischen Fingerabdruck des Menschen lesen.

Das Genom aller Lebewesen besteht aus einer Substanz, die unter dem Namen **DNA** bekannt ist. Die DNA besteht aus einer Art "Alphabet" von spezifischen Sequenzen, die "Worte" oder Gene bilden. Genauso wie Variationen in der Schreibweise eines Wortes seine Bedeutung verändern, können - im Fall der Gene - unterschiedliche Sequenzen die Funktion eines Genes verändern. Diese Unterschiede in den Sequenzen, die man als **Polymorphismen** bezeichnet, können verwendet werden, um verschiedene Gruppen von Menschen zu unterscheiden. Die **Genomik** ist die Wissenschaft von den **Genen** und ihren Funktionen.

Die Aktivität der Gene, die als Resultat von internen und externen Stimuli **an- und abgeschaltet** werden, nennt man **Genexpression**. Molekulare Technologien, zu denen auch **Genchips** und **Mikroarrays** gehören, ermöglichen es uns, die **Genexpressionsaktivität** zu messen und mit Hilfe dieser Informationen bestimmte Populationen in biologisch bedeutsame Untergruppen aufzuteilen.

Bei der **Proteomik** handelt es sich um die Untersuchung der Struktur, der Funktion und der Wechselwirkung von Proteinen, die in den Zellen, in Geweben oder Organismen durch die Gene produziert werden. Proteine können die Gestalt von **Enzymen** oder **Antikörpern** annehmen, die jeweils eine spezielle Rolle in der gesunden Funktionsweise des Körpers haben.

Die Übereinstimmung dieser Forschungswege hilft uns auch, die entscheidenden Beiträge sowohl der Gene als auch der Umwelt beim CFS zu verstehen. In der Schule haben wir im Biologieunterricht gelernt, dass unsere Gene einiges von dem bestimmen, wer wir sind und wie wir aussehen - unser Geschlecht, unsere Augenfarbe, Größe usw. Aber unsere Gene erfahren ein ständiges Sperrfeuer an Herausforderungen durch unsere Umwelt, die schließlich bestimmen, zu wem wir am Ende werden. Anlage und Umwelt spielen zusammen und beeinflussen die Ereignisse auf ebenso grundlegende Weise, wie wir verschiedene Nahrungsmittel verdauen. Die sich daraus ergebenden Prozesse sind ebenso vielschichtig und unterschiedlich, wie wir persönliche Krisen bewältigen. Das CFS wird vermutlich auf vergleichbare Weise durch das Zusammenspiel unserer Gene mit unserer Umwelt beeinflusst.

Eines der faszinierendsten Forschungsgebiete, in dem man diese Dynamik beobachten kann, beschäftigt sich mit Infektionen. Von Anfang an gab es Hinweise darauf, dass zumindest eine Untergruppe der CFS-Patienten infolge einer Infektion erkrankte. Tatsächlich glaubte man zu Beginn, dass CFS eine Form der chronischen Mononukleose sei und mit dem Epstein-Barr-Virus (EBV) zusammenhänge. Dieser Pfad führte aber für eine gewisse Zeit ins Leere, als man nicht alle Fälle von CFS mit dem EBV oder anderen Viren, die man untersuchte, in Verbindung bringen konnte. Aber mit den neuen Instrumentarien bekommt man ein besseres Verständnis davon, was passiert, wenn sich Menschen von bestimmten viralen und bakteriellen Infektionen nicht erholen und Symptome, die mit dem Krankheitsbild des CFS übereinstimmen, übermäßig lange Zeit nach der akuten Krankheitsphase andauern. Eine Studie von Andrew Lloyd, MD und Kollegen fand heraus, dass etwa 10 Prozent der Menschen, die an einer von drei sehr unterschiedlichen Infektionen erkrankten - Epstein-Barr-Virus, Ross-River-Virus und Q-Fieber - viele Monate krank blieben, während die anderen 90 Prozent sich erholten<sup>7</sup>. Die Schwere der anfänglichen Infektion war der entscheidende Vorhersagefaktor dafür, wer am Ende krank blieb und wer sich erholte. Hier sind weitere Studien zu den genetischen Faktoren oder Genexpressionsfaktoren im Gange, mit denen man die beiden Gruppen unterscheiden kann.

Wir wissen auch aus Studien, die von den CDC und von Jonathan Kerr und anderen Forschergruppen durchgeführt wurden, dass CFS-Patienten ein gestörtes Genexpressionsmuster in mehreren unterschiedlichen "Abteilungen" des Immunsystems aufweisen. Diese Unterschiede spielen möglicherweise dabei eine Rolle, wie die jeweiligen Individuen auf eine Infektion reagieren.

In einem wegbereitenden Artikel des angesehenen *Journal of Immunology* zeigt Dr. Brigitte Huber, PhD, auf, dass EBV die Aktivität der T-Zellen beeinträchtigt (einem Bestandteil der immunologischen Abwehrmechanismen), indem es die Expression des HERV-K18 env Gens auslöst<sup>8</sup>. Jetzt hat Huber in einer Pilotstudie, die von der *CFIDS-Association* mitfinanziert wird, vorläufige Belege dafür gefunden, dass das HERV-K18 env Gen ein Risikofaktor für die Untergruppe von CFS-Patienten sein könnte, die nach einer EBV-Infektion erkranken. Sie wird ihrer Pilotstudie eine größere Studie folgen lassen, die von den *National Institutes of Health (NIH)* finanziert wird.

Belege wie diese lassen darauf schließen, dass eine Form des CFS sich möglicherweise aus einer genetischen Anfälligkeit ergibt, die durch besonders schwere Infektionen herausgefordert wird, und zwar unter solchen Bedingungen, die verhindern, dass die Körperfunktionen in ihr altes Gleichgewicht zurückkehren können. Die Wissenschaft fängt langsam an, die biologischen Grundlagen dieser Erkrankung zu enthüllen.

Mit der Menge an Wissen, dass wir im Laufe der letzten 20 Jahre über das CFS gewonnen haben, besteht jetzt die Möglichkeit, die Daten zu integrieren

und uns dieses Wissen auf neue und schlagkräftige Weise zunutze zu machen. Indem wir uns auf die Anomalien konzentrieren, die sich sowohl in den traditionellen als auch in den moderneren Untersuchungsverfahren zeigen - und für die es Belege durch Labor- und klinische Studien gibt - können wir die Geschwindigkeit des Fortschritts beim Auffinden biologischer Indikatoren für das CFS enorm beschleunigen. Diese Entwicklung wird eine frühzeitige und objektive Diagnose ebenso befördern wie eine effektive Behandlung.

Es wird nicht einfach werden. Wir müssen neue Partnerschaften schmieden, die Zusammenarbeit zwischen den Forschern stärken und andere Fachgebiete anzapfen, um die wissenschaftlichen, politischen und finanziellen Hürden zu überwinden, die noch vor uns liegen. Wir sind dazu aber besser positioniert als jemals zuvor. Als ein Detektiv für Krankheiten habe ich den Eindruck, als ob glaubwürdige Informanten, wirksame Verhörmethoden, saubere forensische Beweise und zähe Entschlossenheit bald die Lösung des Falles liefern, auf die wir alle hingearbeitet haben.

*Suzanne Vernon, PhD, ist wissenschaftliche Leiterin der CFIDS Association. Sie als Biologin seit langem in der Forschung tätig und ist Spezialistin im Bereich Humangenomik. Sie hat früher das Projekt zur molekularen Epidemiologie bei den CDC geleitet. Weitere Informationen über sie und ihre Tätigkeit finden Sie z.B. im Artikel des Monats [August 08 Teil IV](#).*

## Literatur

1. Bakheit AM, Behan PO, Dinan TG, Gray CE, O'Keane V. Possible upregulation of hypothalamic 5-hydroxytryptamine receptors in patients with postviral fatigue syndrome. *BMJ*. 1992 Apr 18;304(6833):1010-2.
2. Cleare AJ, Bearn J, Allain T, McGregor A, Wessely S, Murray RM, O'Keane V. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome. *J Affect Disord*. 1995 Aug 18;34(4):283-9.
3. Sharpe M, Hawton K, Clements A, Cowen PJ. Increased brain serotonin function in men with chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 1997 Jul 19;315(7101):164-5.
4. Hickie I, Wilson A. A catecholamine model of fatigue. *Br J Psychiatry*. 1994 Aug;165(2):275-6.
5. Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES. The sympathetic nerve--an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *armacol Rev*. 2000 Dec;52(4):595-638. Review.
6. Kerr J, Burke B, Petty R, Gough J, Fear D, David M, Axford J, Dalgleish A, Nutt D. Seven genomic subtypes of Chronic Fatigue Syndrome / Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME): a detailed analysis of gene networks and clinical phenotypes. *J Clin Pathol*. 2007 Dec 5; [Epub ahead of print].
7. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, Reeves WC, Lloyd A; Dubbo Infection Outcomes Study Group. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006 Sep 16;333(7568):575.
8. Hsiao FC, Lin M, Tai A, Chen G, Huber BT. Cutting edge: Epstein-Barr virus transactivates the HERV-K18 superantigen by docking to the human complement receptor 2 (CD21) on primary B cells. *J*