

# Invest in ME conference – London – 1. Juni 2012

## Bericht von Rosamund Vallings

von der Associated New Zealand ME Society

Übersetzung von Regina Clos, aus: [www.cfs-aktuell.de/juli12\\_1.htm](http://www.cfs-aktuell.de/juli12_1.htm)

Der Konferenz war ein zweitägiges Treffen der ME/CFS Clinical Autoimmune Working Group vorausgegangen. Ich hatte das Privileg, diesem Treffen von 20 geladenen bekannten Forschern und Klinikern beizuwohnen. Die Forschung zu ME/CFS wurde mit Blick auf eine kontinuierliche internationale Zusammenarbeit vorgestellt und diskutiert. Die Hauptkonferenz folgte dann am nächsten Tag. Sie wurde im Birdcage Walk nahe des Buckingham Palace abgehalten und bot einen spannenden Auftakt zu den Feierlichkeiten anlässlich des 60. Thronjubiläums der Queen. Sicherheit hatte Vorrang, und die Konferenz wurde von **Dr. Ian Gibson** eröffnet, nachdem wir das Gebäude aufgrund eines Feueralarms kurzzeitig verlassen mussten.

Der Einführungsvortrag wurde von **Professor Don Staines** (Gold Coast, Australien) gehalten. Er stellte Autoimmunität als eine plausible Hypothese für die Ätiologie des ME/CFS dar. Er erörterte das Forschungsprogramm, das an der Bond University in den vergangenen 8 Jahren durchgeführt worden ist.

Er begann mit der Frage "Ist ME eine Autoimmunkrankheit?". Er beschrieb Autoimmunität als eine Reaktion des Körpers auf „Autoantigene“, an der B- und T-Zellen beteiligt sind. B-Zellen produzieren Antikörper, und CD20 [einer ihrer Oberflächenmarker, d.Ü.] könnte als Biomarker dienen. [Anmerkung d.Ü.: B-Zellen mit dem Oberflächenmarker CD-20 sind das Ziel der von Fluge und Mella vorgestellten Therapie mit dem Krebsmittel Rituximab, s.u.] T-Zellen brauchen die Erkennung des Hauptgewebeverträglichkeitskomplexes (MHC von engl. Major Histocompatibility Complex). Diese MHCs dienen der Antigenpräsentation für zytotoxische T-Zellen sowie dem Schutz gesunder Zellen vor einer Zerstörung durch Killerzellen, d.Ü.] Reaktionen des angeborenen Immunsystems [z.B. der Natürlichen Killerzellen, der Fresszellen etc.) können dann ausgelöst werden.

Professor Staines diskutierte dann die mutmaßlichen Ziele der Autoimmunreaktionen: ME/CFS ist oft verbunden mit Infektionen wie Campylobakter-Bakterien oder Erkrankungen wie das Guillain-Barré-Syndrom. Multiple Sklerose wird mit dem Epstein-Barr-Virus in Verbindung gebracht. Es kann eine molekulare Mimikri auftreten (eine Autoimmunreaktion auf einen Organismus oder ein Antigen, das endogenen ähnlich ist). Beim Sjögren Syndrom und bei Myasthenia gravis (MG) sind Acetylinrezeptoren die Ziele der Autoimmunprozesse (z.B. GPCR). Vasoaktive Neuropeptide (VNs) – verwandt mit Glucagon, Secretin, Insulin – sind eine Superfamilie von kleinen Peptiden oder Protein-ähnlichen Molekülen und potentielle Aktivatoren der Adenylat-Cyclase (AC), die ATP in zyklisches Adenosinmonophosphat (cAMP) umwandelt. Es wurden VNs diskutiert, die von besonderem Interesse und besonderer Bedeutung für ME/CFS sind. PACAP (pituitary adenylate cyclase activating polypeptide), VIP (vasoaktives intestinales Peptid) und CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide): Sie sind im zentralen Nervensystem weit verbreitet. Die Daten stützen die Vorstellung von einer VN-Dysfunktion bei ME/CFS, und die Symptome entsprechen den vermutlichen Zielen [der Autoimmunprozesse]. Es gibt eine Dysregulation der VPAC2R-Rezeptoren. Es gibt Verbindungen zum FOXP3 und cAMP-Stoffwechsel, und der Zustand der Rezeptoren ist entscheidend für die Umwandlung. cAMP ist ein ganz wichtiger Neurotransmitter, der an der Umwandlung von Adenosintriphosphat in Adenosinmonophosphat beteiligt ist. cAMP ist ein sekundärer Botenstoff und spielt eine entscheidende Rolle im Zellstoffwechsel. Er wirkt über CREB (*cAMP response element-binding protein*) und ICER (inducible **cAMP** early repressor) Proteine, und diese spielen eine Rolle in der Neuroplastizität des zentralen Nervensystems, wozu Kognition, Gedächtnis etc. gehören.

Die weitere Diskussion konzentrierte sich dann auf die Blut-Hirn-Schranke und die Blut-Rückenmark-Schranke. Die Blut-Hirn-Schranke dient dazu, unerwünschte Substanzen nicht in das zentrale Nervensystem eindringen zu lassen, wobei Pericyten beteiligt sind.

Die Vasodilatation kontrolliert das Eintreten von Immunzellen. Interleukin-1 $\beta$  und TNF $\alpha$  sind für die Blut-Hirn- und für die Blut-Rückenmark-Schranke toxisch und werden von cAMP bekämpft. GPCRs können hemmend oder stimulierend wirken. Autoimmunität kann zu einem Verlust der Organfunktion führen. PACAP und VIP sind regulatorische Co-Transmitter. Die Skelettmuskeln und die autonome Übertragung können dabei eine Rolle spielen. Sie wirken auch auf das Acetylcholin-System. Zu den zahlreichen anderen Funktionen können gehören: die Regulation des Herzschlags, eine anti-Apoptose-Rolle bei neuronalen Zellen, Insulinkontrolle, Hypoxie-Regulation, Glutamatstoffwechsel.

Die neueren Entwicklungen in der Erforschung der purinergen Signalübertragung können auch zum Verständnis der Pathomechanismen einschließlich der VNs in Bezug auf ME/CFS beitragen. ATP signalisiert zellulären Stress und reguliert AC negativ. ATP kann auch extrazelluläre Auswirkungen haben. VNs können auch bei regulatorischen T-Zellen und bei Natürlichen Killerzellen eine Rolle spielen. Regulatorische T-Zellen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle.

Eine weitere Frage, die gestellt wurde, war: Gibt es Anomalien bei der mRNA und der microRNA?

Dann folgte eine Diskussion der Frage, ob Symptome des ME/CFS sich auf die Neurotransmitterfunktion beziehen und ob die purinerge Signalübertragung bei neuropathischen Schmerzen eine Rolle spielt. Die VN-Funktion ist an der neurohormonalen Funktion, der Immunregulation und der kardiotropen Regulation beteiligt.

Die Pathomechanismen lassen auf Störungen in der VN-Funktion schließen. Anomalien konnten bei MRTs gezeigt werden, bei denen sich Störungen der Mikrozirkulation zeigten, die mit der Art des Beginns der Krankheit zusammenhängen, dem Verlust der Funktion des zentralen Nervensystems und der Schwere der Krankheit.

Abschließend äußerte Prof. Staines seinen Eindruck, dass ein neuer Autoimmun-Mechanismus eine Rolle spielen könnte, einschließlich vasoaktiver Neuropeptide. Das könnte hoffentlich schließlich zu Behandlungsansätzen führen.

**Dr. Sonya Marshall-Gradisnik** (Gold Coast, Australien) stellte ihre Arbeit über immunologische Dysfunktionen als mögliche Biomarker für ME/CFS vor. Zu Beginn betonte sie, dass die Pathomechanismen nicht bekannt sind und es keinen diagnostischen Test gibt, dass es aber Belege für immunologische Dysfunktionen gibt. Die Funktion der natürlichen Killerzellen bei ME/CFS ist nicht bekannt, die Funktion der regulatorischen T-Zellen spielt eine Rolle und die Forschung über B-Zellen lässt eine Autoimmunkrankheit vermuten.

Es gibt eine signifikante Verminderung der Funktionalität der Natürlichen Killerzellen verbunden mit einer signifikanten Verminderung des intrazellulären Perforins, das für die NK-Zelllyse verantwortlich ist. Zu den potentiellen Biomarkern gehören: Phänotypen der NK-Zellen, KIR-Expression, verminderte Funktion der CD8-Zelllyse, verminderte Genexpression von lytischen Proteinen der NK-Zellen, verminderte microRNA.

Sie beschrieb dann in einem Diagramm die Funktion der NK-Zellen:

NK Zelle  
Cytokine Perforin Granzyme  
Lyse der Zelle

Bei ME/CFS liegt eine signifikant verminderte Funktion der NK-Zellen vor, die im zeitlichen Verlauf gleichbleibend vermindert ist. Jedoch ist die Funktion der NK-Zellen in der Gruppe der moderat Betroffenen ähnlich vermindert, so dass dies für die Schwere der Erkrankung nicht unbedingt bedeutsam ist. Es gibt zwei Typen von NK-Phänotypen: matte und glänzende. Die matten scheinen bei ME/CFS nicht beeinträchtigt zu sein, die glänzenden sind sehr stark vermindert. Das ist bei dieser Krankheit ein über die Zeit hinweg gleichbleibender Befund. Die NK-Zellen werden von den regulatorischen T-Zellen (Tregs) gesteuert. Es gibt einen Zusammenhang zwischen einem der KIR-Rezeptoren mit der Verminderung der NK-Zelllyse. Die Genexpression der mRNA hängt mit dem GZMA-lytischen Protein zusammen, das bei ME/CFS signifikant erniedrigt ist. Das ist ein potentieller Biomarker.

MicroRNA – es gibt ein sehr kleines Nicht-Protein, das die RNA codiert. Der Mechanismus der posttranskriptionalen Genexpression beruht auf komplementärer microRNA. Eine unterschiedliche microRNA-Expression findet man bei den NK- und bei den CD8-Zellen. 16 microRNA-Studien wurden durchgeführt, und man hat bei neun dieser Studien bei ME/CFS einen signifikanten Unterschied gefunden. Die microRNA reguliert die Funktion der regulatorischen T-Zellen. Diese Tregs wurden gemessen. FoxP3 ist ein Bestandteil der Treg-Funktion und ist bei ME/CFS über die Zeit hinweg erhöht, genauso wie die CD39-Expression. Die VPACR2-Expression bei den Lymphozyten ist bei ME/CFS ebenfalls erhöht.

In Norwegen untersuchen Mella und Fluge eine Intervention mit Antikörpern gegen CD-20-Zellen, wobei sie das Medikament Rituximab einsetzen. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass ME/CFS eine Autoimmunkrankheit sein könnte.

Die zytotoxische Aktivität der NK-Zellen, die NK-Phänotypen und die NK-Proteine bleiben als die konsistentesten immunologischen Marker übrig. Zu den jetzt neu hinzukommenden Bereichen gehören die Untersuchung der CD8-Zelllyse, der microRNA und der Untergruppen der Tregs. Diese scheinen für die Entwicklung von Biomarkern vielversprechend zu sein.

**Professor Hugh Perry** (Southampton, GB) sprach über Neuro-Inflammation bei chronischen Krankheiten. Er beschrieb, wie die Symptome systemischer Inflammation das Verhalten beeinflussen. Das ist keine Fehlanpassung, sondern ein überlebenswichtiges Verhalten. Es ist eine organisierte Strategie, die auch in der Natur vorkommt und zu einer Homöostase führt. Als Beispiele für die Auswirkungen auf das Verhalten nannte er z.B. Fieber, was zu Energielosigkeit und damit zum Ruhehalten führt. Die inflammatorische Reaktion „spricht“ mit dem Gehirn. Die entscheidenden Akteure sind die Makrophagen im Gehirn, die als Microglia bekannt sind. Die Microglia sind durch verschiedene exprimierte Moleküle herabreguliert (durch inhibitorische Rezeptoren). Im erkrankten Gehirn vermehren sich die Microglia und werden dann aktiviert. Perivaskuläre Macrophagen kommunizieren mit den Microglia-Zellen, die dann die Neuronen beeinträchtigen.

Man sieht diese inflammatorischen Veränderungen bei Alzheimer. Systemische Infektionen bei älteren Menschen können akut oder chronisch sein. Eine Verschlechterung der Symptome [der Alzheimer-Erkrankung] hängen zusammen mit vermehrten Microglia-Zellen im Gehirn. Eine Langzeitstudie an 300 Alzheimer-Patienten untersuchte diese 6 Monate nach einer Infektion. Je mehr Infektionen vorlagen, desto stärker war der Abfall der kognitiven Leistungen.

Zirkulierende Zytokine führen zu einer Verstärkung des Krankheitsverhaltens, d.h. die Microglia wurden von der Infektion „scharf gemacht“ und die Symptome der zugrunde liegenden Gehirnkrankheit werden schlimmer. Es ist möglich, dass die Microglia auch durch andere Ereignisse angeschaltet werden. Das kann infolge einer Infektion geschehen, die bereits Wochen oder Monate zuvor stattgefunden hat. Es ist

wahrscheinlich, dass eine früher durchgemachte Infektion die Reaktion im Gehirn verstärkt.

Er beschrieb Versuche, bei denen man Ratten systemisch mit *S. typhimurium* [Salmonellen] infiziert hat. Es gab eine verstärkte Zytokinaktivität, und die Bakterien waren innerhalb von 1-2 Wochen beseitigt. Die pro-inflammatorischen Zytokine hatten jedoch weiterhin Auswirkungen auf das Gehirn, indem sie die Microglia anschalteten. Die gesamte Vaskularität des Gehirns kann beeinträchtigt sein, und diese Auswirkungen können über Monate anhalten. Die Umwelt kann eine anschaltende Wirkung auf die Microglia haben. Bei Tieren beispielsweise, die man in einer „schmutzigen“ Umgebung hielt, war dieses Anschalten verstärkt und es gab eine stärkere inflammatorische Reaktion.

Er sagte, dass ME/CFS wie eine überspitzte Form einer systemischen Inflammation mit einer Störung der Homöostase erscheint. Die Kommunikation des Immunsystems in Richtung Gehirn kann fehlangepasst geworden sein. Es kann auch eine angeborene Anschalt-Reaktion im zentralen Nervensystem gewesen sein, die das Ergebnis einer genetischen Prädisposition, einer Infektion, einer Inflammation, einer Neurodegeneration sein kann.

**Professor Maria Fitzgerald** (London, GB) sprach über Schmerzen bei ME/CFS. Zu Beginn gab sie einen Überblick zum Thema chronische Schmerzen und beschrieb diese als ein Problem des zentralen Nervensystems. Schmerz hat sinnvolle Funktionen, zu denen gehören: Warnung, Verteidigung, Flucht, Lernen, Schutz, Ruhehalten, Heilung etc. Ruhe ist ein Teil des Heilungsprozesses. Schmerz kann aber auch zu einer Fehlanpassung werden.

- Er kann auftreten, ohne mit einer tatsächlichen „Verletzung“ verbunden zu sein, z.B. bei Migräne, Fibromyalgie.
- Er kann zu spät auftreten, um noch als Warnung zu dienen, z.B. bei Krebs.
- Er kann neuropathischer Natur sein, z.B. nach einer Operation oder Infektion.
- Er verursacht Leiden, Depression, Angst, fehlende Mobilität etc.
- Er führt zu einer riesigen ökonomischen Belastung

Sie fuhr fort mit der Beschreibung der Physiologie und Pathologie von Schmerz. Er ist nozizeptiv. Andauernde Schmerzen können entzündlicher oder neuropathischer Natur sein. Entzündlicher Schmerz ist üblicherweise sanft, ziehend und von Steifigkeit begleitet. Neuropathischer Schmerz ist üblicherweise stechend, brennend oder schockartig.

Das Wesen des Schmerzes ist komplex:

- Er hat eine sensorische Komponente.
- Er hat eine motorische/autonome Komponente.
- Er hat eine affektive Komponente.
- Er kann die Funktion des Gehirns verändern (z.B. Angst).
- Er beeinträchtigt die Aufmerksamkeit.
- Es gibt Unterschiede bei verschiedenen Individuen.
- Die Kultur, das Geschlecht und das Alter haben Auswirkungen auf den Schmerz.

Es gibt zahlreiche Stellen, an denen die Schmerzverarbeitung stattfindet. Die Schmerzinformation ändert sich auf dem Weg ins Gehirn. Sie kann auf allen Ebenen unberechenbar sein. Die Schmerzrezeptoren können z.B. durch ein entzündliches Agens angeregt werden, was zu einer Übererregbarkeit führt.

Bei CFS gibt es eine veränderte Verarbeitung im zentralen Nervensystem. Fibromyalgie-Patienten nehmen eine stärkere Intensität und eine stärkere zeitliche Summierung wahr. Es gibt eine Veränderung der endogenen Schmerzkontrolle. FM-Patienten fehlt es an der sogenannten Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) [ein schmerzhemmender Mechanismus]. Normalerweise können Schmerzen durch endogene Opioide gehemmt werden. Es gibt eine veränderte kortikale Schmerzverarbeitung bei ME/CFS. Zahlreiche Bereiche des Kortex sind daran beteiligt. Es gibt eine Aktivierung des limbischen System (Ganglien des frontalen insulären Cortex, cingulärer Cortex). Das zentrale Nervensystem arbeitet sehr anders.

Manche Menschen können eine genetische Disposition zu verstärkter Schmerzwahrnehmung haben. Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) lassen auf Gene schließen, die mit der Schmerzempfindlichkeit zusammenhängen. Es werden Pläne benötigt, um die Genotypen mit einzubeziehen. Frühkindliche Erfahrungen können die Schmerzempfindlichkeit im Erwachsenenalter verändern – so können z.B. zu früh geborene Kinder, die häufig Schmerzen ausgesetzt sind, eine veränderte Schmerzschwelle entwickeln. „Verletzungen“ in den ersten 10 Lebenstagen können Auswirkungen haben, die bis ins Erwachsenenalter andauern und zu Empfindlichkeit führen, insbesondere, wenn die gleiche Verletzung auftritt, und die Auswirkungen können zunehmend schwer sein. Es ist nicht nötig, eine Infektion zu haben, um die Microglia zu aktivieren, aber eine „Wunde“ kann zu einer Aktivierung der Microglia führen.

Ihre Schlussfolgerung war, dass genetische Determinanten und Erfahrungen in der frühen Kindheit zu einer Sensibilisierung der Schmerzrezeptoren führen, die ein möglicher Grund für die Schmerzen bei ME/CFS sind.

**Dr Mario Delgado** (Granada, Spanien) diskutierte sein Arbeit in Bezug auf vasoaktive Neuropeptide [Botenstoffe, die den Gefäßtonus beeinflussen, d.Ü.]. Er sagte, es gäbe hier potentielle therapeutische Möglichkeiten. Es besteht die Notwendigkeit der Herstellung eines homöostatischen Gleichgewichts. Zytokine sind am immunologischen Gleichgewicht beteiligt. Das Gehirn und das Immunsystem sprechen die gleiche biochemische Sprache. Vasoaktives intestinales Peptid (VIP) wird im gesamten Körper gefunden und wird im zentralen Nervensystem, in der Peripherie und in nicht-neuralen Zellen gebildet. Es hat eine Fülle verschiedener Funktionen. Es ist Teil der Pfades, der Adenylylcyclase (AC) aktiviert, der seinerseits den ATP- und den cAMP-Stoffwechsel beeinflusst. AC- und cAMP-Signale sind entscheidend für das Überleben der Neuronen und für andere Gehirnfunktionen. VIP-Rezeptoren sind in Immunzellen exprimiert und haben eine immunmodulatorische Aktivität.

Er beschrieb therapeutische Auswirkungen auf experimentell hergestellte Inflammation und Autoimmunität und ist der Meinung, dass es hier ein Potential zur Hilfe bei einer Reihe von Krankheiten gibt. VIP schützt vor der Letalität durch Endotoxine. Es ist neuroprotektiv bei Neuroinflammation, die durch ein Gehirntrauma erzeugt wird, und es hat bei Collagen-induzierter Arthritis therapeutischen Wert. Es hat auch ein Potential bei der Behandlung von experimenteller autoimmuner Enzephalitis (EAE) (Tiermodell von Multipler Sklerose). Bei dieser Krankheit hemmt es die inflammatorische Reaktion und die Th1-Antwort. Es induziert auch die Entstehung von CD4 CD25 Tregs (regulatorischen T-Zellen) bei EAE. Neuropeptide induzieren die Schaffung verschiedener Arten von Treg-Zellen. Es wurde gezeigt, dass VIP ein wichtiges Neuropeptid bei der Immuntoleranz ist.

Er stellte dann verschiedene Fragen:

- a) Macht uns ein gesundes VIP-System gesünder?
- b) Spielt es bei ME/CFS eine Rolle? Denn viele Symptome hängen mit den Wirkungen des VIP zusammen.
- c) Ist VIP bereit für den klinischen Einsatz? Man muss Nebenwirkungen, Stabilität und die nicht-orale Verabreichung berücksichtigen.

d) Was sind die Auswirkungen auf die Immunsuppression?

Aviptadil (ein Analogon des VIP) wird für einige Störungen vermarktet, wie etwa erektile Dysfunktion und den mit einem Sarkoid verbundenen Entzündungsprozessen. VIP wird auch beim Guillain Barré Syndrom und bei Ciguatera-Vergiftung mit gewissem Erfolg eingesetzt. Eine klinische Studie untersucht derzeit den Einsatz von VIP durch Inhalation.

**Professor James Baraniuk** (Washington DC, USA) diskutierte die möglichen Mechanismen der Symptome bei ME/CFS. Er hat einen einfachen Fragebogen auf der Basis der Fukuda-Kriterien entworfen und hat sich Einteilung in Schweregrade angesehen. Er hat ein 3D-Diagramm produziert und seine Ergebnisse in vier Gruppen aufgeteilt. Die ME/CFS-Symptome konnten gruppiert werden und entsprachen der Proteomik in der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit.

Er diskutierte dann die Symptome, die man im allgemeinen bei ME/CFS sieht.

a) Kopfschmerzen

Er fand eine Prävalenz von Migräne-Kopfschmerzen von 75-80%. 2/3 dieser Patienten hatten keine Aura. Es gab eine Reihe von Begleitsymptomen. Triptane bringen eine Besserung. 67% der Patienten mit Migräne leiden auch an Fibromyalgie. Auch beim Golfkriegssyndrom gab es eine hohe Prävalenz dieser Symptome. Migräne kann eine anormale kortikale Depolarisation und anormale Schmerzverarbeitung verursachen sowie eine begleitende zentrale Desensibilisierung. Er stellte die Hypothese auf, dass Migräne im Hirnstamm beginnt.

b) Schmerzen und Schmerzempfindlichkeit

Bei Fibromyalgie gibt es eine erhöhte Sensibilität auf tiefe Druckausübung und eine erhöhte Sensibilität der propriozeptiven (Tiefendruck-) und Spannungsrezeptoren bei den Nerven die die Gelenkkapseln, Sehnen etc. innervieren. Es gibt möglicherweise einen Rückgang des antinozizeptiven Systems [ein Netzwerk aus multiplen Hemmungssystemen zur Unterdrückung von Schmerzempfindung, d.Ü.] und einen Rückgang der Ausschüttung von Norepinephrin, das normalerweise die Reaktionen reguliert und autonome Reaktionen auslöst. Es ist ein Zustand des „das Licht ist an, aber es ist keiner zuhause“, und das Gehirn läuft in einem Fehlermodus.

Er hat sich die sogenannte Schmerz-Dolorimetrie angesehen [eine Messmethode zur Schmerzreaktion, d.Ü.] – durch Druckausübung induzierte Schmerzschwellen – und hat Häufigkeitsanalysen durchgeführt. Die zentrale Sensibilisierung beginnt in der Peripherie – es kann eine periphere Sensibilisierung geben wie z.B. bei Heuschnupfen. Eine spinale Sensibilisierung führt zu übermäßiger Schmerzempfindlichkeit (Hyperalgesie) und gestörter Schmerzempfindung (Allodynie).

Microgliazellen sind die Hauptakteure, und bei Schmerzen gibt es eine Mikrogliose [lokale Entzündungsreaktion, d.Ü.]. Potentiell sind mikrogliale-neurale Biomarker und nützliche Therapeutika zu finden. Als mögliche Behandlungsformen nannte er: Resveratrol (in Rotwein), Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Antioxidantien, Endocannabinoide (medizinisches Marijuana)

c) Brain fog (Benebeltsein)

Er diskutierte die Forschungsergebnisse über die graue Gehirnschicht, insbesondere die retikuläre Substanz im Mittelhirn und die periaqueduktale graue Gehirnschicht. Die Veränderungen lassen darauf schließen, dass das Alarmsystem des Körpers geschädigt ist. Es gibt eine Verminderung der weißen Gehirnschicht, abhängig von der Dauer der Erschöpfung, und man fand eine etwa 1%ige Abnahme pro Jahr.

#### d) Schlaf

Wahrscheinlich ist hier das Stammhirn beteiligt.

#### e) Auswirkungen von körperlicher Belastung

Bei körperlicher Belastung zeigt sich im funktionellen MRT bei Gesunden eine Verbesserung. Er beschrieb dann zwei Arten von Menschen mit CFS: diejenigen, bei denen es eine Steigerung gibt und die am zweiten Tag nach der Belastung große Mühe haben, ihre mentale Leistung zu verbessern, und diejenigen, bei denen es eine Verminderung gibt und der fMRT eine starke Aktivierung am Tag 1 zeigt, aber am Tag 2 keine Aktivierung bei einer Aufgabenstellung. Sie sind ausschließlich im Fehlermodus.

Die Schlussfolgerungen seiner Präsentation waren, dass Erschöpfung das Ergebnis aller Symptome ist, dass Kopfschmerzen das Ergebnis von Myalgien sind und dass die allgemeinen Symptome die Folge grundlegender Wirkungen im Stammhirn sind.

**Professor Olav Mella and Dr Øystein Fluge** (Bergen, Norwegen) haben eine gemeinsame Präsentation über die B-Zell-Verminderung bei ME/CFS-Patienten gegeben. Sie berichteten erneut, wie drei Patienten mit Lymphomen, die außerdem unter ME/CFS litten, nach einer Behandlung ihrer Lymphome mit dem Antikörper gegen B-Zellen, dem Medikament Rituximab, eine beträchtliche Besserung ihres Zustandes erlebten. Bei diesen Patienten schwanden durch die Behandlung alle mit dem ME/CFS verbundenen Symptome. B-Zellen können auch in Beziehung zu zentralen Mechanismen stehen. Die Reaktion der Patienten trat jedoch verzögert nach 6-12 Wochen auf, obwohl die B-Zellen innerhalb von zwei Wochen abgebaut sind.

Eine weitere, größere Kontrollstudie wurde durchgeführt. Die Patienten der behandelten Gruppe erhielten in zweiwöchigem Abstand zwei Infusionen mit Rituximab, und die Kontrollpersonen bekamen in gleicher Weise Infusionen, jedoch nur mit Kochsalzlösung. Diese Patienten wurden dann über einen Zeitraum von 12 Monaten alle zwei Wochen nachuntersucht. Bei allen Patienten gab es eine deutliche familiäre Belastung für Autoimmunerkrankungen. Nebenwirkungen traten nicht sehr häufig auf – bei zwei der behandelten Patienten verstärkte sich die Schuppenflechte. Zwei Patienten fühlten sich unruhig und litten etwas unter Schlaflosigkeit. Mehrere Patientinnen erlebten eine Normalisierung ihres zuvor unregelmäßigen Menstruationszyklus. 67% der behandelten Patienten zeigten eine positive Reaktion. In der Placebogruppe gab es bei 13% eine Reaktion. Es gab wieder eine Verzögerung bei der Reaktion, und nachdem die Wirkung nachgelassen hatte, fiel die Reaktion ab, wurde aber bei der zweiten Infusion wiederhergestellt. Einigen Patienten ging es jedoch kontinuierlich besser, aber es gab hier kein einheitliches Muster. BAFF (B-Zell-aktivierender Faktor) war nach der Behandlung bei den CFS-Patienten niedriger als bei den Kontrollen. BAFF ist bei Autoimmunerkrankungen erhöht. BAFF war nach 3-6 und nach 8 Monaten wieder erhöht. Das ist der zu erwartende normale Rückkopplungsmechanismus.

Psychische Symptome haben sich nicht verändert, was darauf hinweist, dass es sich nicht um eine psychologische Krankheit handelt.

Weitere Studien werden derzeit durchgeführt. 1.) 26 Patienten werden über einen Zeitraum von 15 Monaten beobachtet. Das ist eine subjektive Studie ohne Kontrollpersonen. Und 2.) eine Studie an 6 schwer erkrankten Patienten. Es findet u.U. ein Blutplasmaaustausch vor der Behandlung mit Rituximab statt. Den Patienten werden zwei Infusionen im Abstand von zwei Wochen gegeben, und dann wird nach 3, 6, 10 und 15 Monaten eine Erhaltungsdosis verabreicht. Die Follow-up-Zeit wird drei Jahre dauern. Diejenigen, die nicht reagieren, werden über ein Jahr hinweg wöchentlich Etanercept subkutan erhalten. Die Forscher wollen sich auch eine Studie über die genetische Disposition in drei Familien ansehen. Bis jetzt gibt es noch keinen eindeutigen

Kandidaten, der als plausibles Ziel für einen Autoimmunprozess infrage käme. Über die letzten drei Jahre hinweg haben sie nach spezifischen Antikörpern gesucht, aber bislang noch keine gefunden. Es kann sein, dass etwas anderes den pro-entzündlichen Zustand auslöst.

Sie wiederholten, dass Patienten nicht außerhalb von klinischen Studien mit Rituximab behandelt werden sollten.

Der nächste Vortrag wurde von **Professor Indre Ljungar** (Stockholm, Schweden) gehalten. Ihr Schwerpunkt lag auf der Darstellung von einem Jahr Erfahrungen mit einem standardisierten, Team-basierten Untersuchungsverfahren bei Verdacht auf ME/CFS. Ziele dieses ME/CFS-Projektes waren die Verbesserung der Diagnose, die Weitergabe von klinischem Wissen in den Bereich der medizinischen Erstversorgung, die Erarbeitung von Rehabilitationsmethoden und die Durchführung von Forschung. Das Projekt war im Jahr 2010 eingerichtet worden und ging mit einem Team-basierten Ansatz vor, wie er auch bei anderen Krankheiten verwendet wird. Ein multidisziplinäres Team war beteiligt, bestehend aus einem Arzt, einer Krankenschwester, einem Psychologen, einem Physiotherapeuten, einem Beschäftigungstherapeuten und einem Sozialarbeiter. Die Diagnose wurde auf der Basis der Fukuda- und der Kanadischen Kriterien erstellt. Jeder Patient wurde gründlich medizinisch untersucht. Eine breite Palette von Tests wurde eingesetzt. Dazu gehörten Blut- und Urinalysen, eine Polysomnographie [eine Untersuchung und Messung bestimmter biologischer Parameter im Schlaf, d.Ü.], ein 3-Tesla-MRT des Gehirns. Dazu gehörten auch eine zweitägige Aktivitätsmessung, ein Schlaffragebogen, ein Intelligenztest (Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS), der der Gesundheitsfragebogen SF36 etc.

Im vergangenen Jahr wurden 101 Patienten zur Abklärung in die Klinik überwiesen, von denen bei 55% der Verdacht auf ein ME/CFS bestand. Von diesen erfüllten 33 die Kriterien für ME/CFS. Bei den anderen umfassten die Diagnosen psychiatrische Erkrankungen, Schlafkrankheiten, neuropsychiatrische Erkrankungen, andere organische Erkrankungen, Fibromyalgie, idiopathische Erschöpfung etc. Die Bedeutung einer Untersuchung durch ein multidisziplinäres Team in Verbindung mit einer gründlichen medizinischen Untersuchung wurde betont, da die Symptome sehr komplex sind und es eine erhebliche Überlappung mit anderen Krankheiten gibt. Dieser Ansatz hilft, eine homogene Gruppe für potentielle Forschungsprojekte zu schaffen. Subjektive Symptome können objektiv gemessen werden, und eine verlässliche Diagnose hilft bei der Empfehlung einer Behandlung.

**Dr. Daniel Peterson** (Incline Village, Nevada, USA) bot einen aktuellen Überblick über die klinische Forschung. 6000 Artikel sind bislang über ME/CFS veröffentlicht worden. Die größte Herausforderung ist die Krankheit als solche, und Biomarker fehlen. In der klinischen Forschung werden mehr und mehr Informationstechnologien und translationale Medizin eingesetzt. Translationale Medizin führt zu einer multidisziplinären Zusammenarbeit, zu Verantwortlichkeit und Standards, untereinander ausgetauschten Daten und einer Integration der Daten, und gemeinsame Ziele treiben den Fortschritt der angewandten Wissenschaften voran. Der Nutzen besteht in: größeren Stichproben, geringeren Kosten, mehr Kontrollen, erhöhtem Wert der Ergebnisse, verminderten Zeitachsen, und der gesamte Ansatz ist für Kliniker und Forscher, von denen viele nur Teilzeit arbeiten, besser handhabbar. Nachteile sind, dass die Technologie immerzu aufholen muss und dass fast zuviel an Information geschaffen wird.

Er beschrieb dann mehrere neue Projekte:

- a) XMRV/MLV – finanziert von den National Institutes of Health (NIH), an fünf verschiedenen Orten und einem zentralen Labor. Die Ergebnisse werden Ende Juni 2012 veröffentlicht. Die Proben sind etabliert, so dass sie für weitere Forschung offen stehen. [Peterson bezieht sich hier auf die sogenannte Lipkin-Studie, d.Ü.]



- b) Das Projekt der Chronic Fatigue Initiative zur Entdeckung von Pathogenen zur Einrichtung einer Biobank. Es gibt 40 Patienten und 40 gesunde Kontrollen an fünf verschiedenen Standorten. Es werden Blut-, Speichel-, Urin-, Stuhl- und Tränenflüssigkeitsproben genommen werden. Das wird helfen, Untergruppen zu begründen, was besonders wichtig für die Entdeckung von Pathogenen ist. Eine zentralisierte Biobank soll eingerichtet werden, und die Proben werden bei  $-80^{\circ}\text{C}$  aufbewahrt.
- c) Gemeinsames Forschungsprojekt zur Untersuchung der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit. Das Ziel ist, Abweichungen, Pathogene und Marker zu finden. 30 Fälle werden untersucht, wobei die Zytokine und die microRNA in der Rückenmarksflüssigkeit untersucht werden.
- d) Simmaron/Bond – molekulare und zelluläre Forschung zur Identifizierung der Funktion der Natürlichen Killerzellen.
- e) Von der CFIDS Association of America finanzierte Forschungsprojekte – man hat ein Research Institute without Walls (ein Forschungsinstitut ohne Mauern) für translationale Forschung eingerichtet und finanziert fünf Studien:
  - 1) Bildgebende Verfahren zur Untersuchung des Gehirns, wobei man nach Markern im Blut nach Belastung sucht.
  - 2) Verbesserung der kognitiven Leistungen, wobei man nach einer Behandlung für nicht erholsamen Schlaf sucht und die Wirksamkeit von Medikamenten untersucht.
  - 3) Epigenetische Marker – (vererbare Veränderungen in der Genexpression)
  - 4) Brain fog (Benebeltsein), orthostatische Herausforderungen und therapeutische Ansätze.
  - 5) Autonome Dysfunktion, wobei man die neuromuskuläre Belastung und die zentrale Sensibilisierung untersucht.
- f) CASA (collection, aggregation, storage and analysis – Sammlung, Gruppierung, Aufbewahrung und Analyse) – ein gemeinsames Projekt der NIH, der CDC und von Klinikern und Forschern, die Studien zu ME/CFS vergleichen. Es ist nicht hilfreich, viele verschiedene Fragebögen zu benutzen, und man braucht ein Konsensdokument, das standardisierte Fragebögen einsetzt. Sonst weichen die Ergebnisse voneinander ab und sind oft nicht brauchbar. Die Ziele bestehen deshalb darin, Forschungsstandards einzurichten und angemessene Instrumentarien zu bestimmen.
- g) Das Open Medicine Institute, geleitet von Dr. Andreas Kojelnik.

**Dr. Andreas Kojelnik** (California, USA) ist der medizinische Leiter des Open Medicine Institute (OMI) – einer gemeinschaftsbasierten Forschungsklinik, die sich schwerpunktmäßig mit chronischen Infektionskrankheiten, neuro-immunologischen Krankheiten und Immunologie beschäftigt. Kojelnik hat den Eindruck, es gäbe jetzt Anlass zum Optimismus, da Behandlungsansätze im Entstehen begriffen sind, die etablierte Wissenschaft anfängt, interessiert zu sein und die Technologien unser Verständnis voranbringen. Die Akzeptanz der Krankheit ist im Jahr 2012 viel besser als im Jahr 1992, und er betonte, dass viele andere Krankheiten eine ähnliche Geschichte durchgemacht haben und das Verständnis für sie nur langsam entstanden ist. Wir befinden uns jetzt in einem anderen Zeitalter, da Genprofile nutzbar werden und eine genaue Diagnose und Behandlung erlauben. ME/CFS ist als Syndrom für die Forschung ein Rätsel. Es gibt eine Menge Überschneidungen, die Krankheitsdefinitionen sind nicht ausgereicht, es gibt einen Mangel an Biomarkern, die Behandlungsansätze sind nicht standardisiert und die Ergebnisdaten sind begrenzt.

Er beschrieb, wie das OMI arbeitet, indem es ein Netzwerk schafft zwischen Biotechnologie, Informatik, sozialer Netzwerkbildung und Sammlung biologischer Proben und alle Elemente mit der klinischen Medizin und der Forschung verknüpft werden. Es besteht die Notwendigkeit, diese verschiedenen Disziplinen zusammenlaufen zu lassen.

Ein großes Netzwerk verspricht folgende Gewinne: Langzeitkontrollen, eine große Menge Stichproben, eine Menge von Pilotbehandlungsansätzen, Kontrolle über Protokolle und Standards, Kontrolle über Labormessungen und Standards und Möglichkeiten, das Beste vom Besten einzusetzen.

Er fuhr mit der Beschreibung des Fortschritts in der Forschung im vergangenen Jahr fort:

- a) Positive Studien mit Rituximab
- b) XMRV-Studien „entlarvt“
- c) Die CDC finanzieren klinische Netzwerke
- d) Eine Ampligenstudie wurde veröffentlicht
- e) Weitere molekulare Studien erweisen Fortschritte: z.B. über die Unterschiede der Rückenmarksflüssigkeit bei ME/CFS und Lyme-Borreliose, Blutwerte bei Depression im Unterschied zu ME/CFS/FM

Er umriss dann die Arbeit, die am OMI durchgeführt wird:

Diagnostische Studien:

- a) Virusflora – Sequenzierung und Quantifizierung
- b) Antikörper/Antigen-Arrays
- c) Zytokin-Arrays
- d) Hochdurchsatzsequenzierung

Behandlungsstudien:

- a) Valganciclovir und andere antivirale Mittel (Man beachte: die lange Reaktionszeit)
- b) Antiinflammatorische Mittel
- c) Rituximab
- d) Rifaxamin (Antibiotikum) etc.

Ätiologische Studien:

- a) Immunologische Studien
- b) Infektionen: bakteriell, viral
- c) Stoffwechselstörungen (VO<sub>2</sub> max, Mitochondrien etc.)
- d) Umweltfaktoren (Schwermetalle, Ernährung etc.)

Es gibt heute eine Menge an internationaler Zusammenarbeit zwischen der akademischen Welt, der Industrie und der Regierung. Das OMI ist hier stark beteiligt und hat jetzt eine Biobank von 10.000 Patienten.

Diese Konferenz wurde von Invest in ME organisiert, und ich muss ihnen danken, dass sie eine so wunderbare Veranstaltung auf die Beine gestellt haben. Ein Dank muss auch an die Alison Hunter Memorial Foundation und ANZMES gehen, die es mir ermöglichten, an dieser Konferenz teilzunehmen.

**Rosamund Vallings MNZM, MBBS**