

Artikel des Monats Dezember 08

Aus: http://www.cfs-aktuell.de/dezember08_1.htm

CFS-Forschung in Japan

Von Yasuyoshi Watanabe, MD, PHD, und Hirohiko Kuratsune, MD

Das Original dieses Artikels ist im Mitglieder magazin der [CFIDS Association of America, The CFIDS Chronicle](#), Summer 2008 erschienen.

Übersetzung und Reproduktion mit freundlicher Genehmigung

Übersetzung von Regina Clos

Was ist Erschöpfung? Warum fühlen wir uns müde oder erschöpft? Was ist die physiologische Funktion oder Bedeutung dieser Empfindung, und wie hängt sie mit den verschiedenen Erkrankungen zusammen? In der Vergangenheit haben wir tatsächlich nicht viel über die Mechanismen der Erschöpfung gewusst. Aber jetzt haben wir erkannt, dass Erschöpfung oder Müdigkeit ein wirklich wichtiger biologischer Alarm ist, ohne den wir in einen Erschöpfungszustand fallen würden, von dem man sich nicht mehr erholen kann und der in schweren Fällen sogar zum Tod führen kann. In Japan ist dieses Phänomen unter dem Namen Karoshi bekannt.

Auf einen Blick:

- Japan investiert in Erschöpfungssyndrome, weil sie große soziale und ökonomische Schäden verursachen.
- Die japanische Forschung lässt darauf schließen, dass CFS eine Kombination von Störungen im zentralen Nervensystem, der HPA-Achse und im Immunsystem ist, die miteinander in Wechselwirkung stehen.

Verglichen mit anderen biologischen Abwehrsystemen wie Schmerzen und Fieber ist über die molekularen und neuronalen Mechanismen der Erschöpfung noch wenig bekannt. Obwohl eine erstaunliche Anzahl von Menschen in Japan unter Erschöpfung leidet, die länger als sechs Monate andauert (mehr als ein Drittel

der japanischen Bevölkerung), hat es bis vor kurzem hier oder auch anderswo auf dem Globus keine integrierte Forschung über Erschöpfung gegeben.

Wir wissen jedoch, dass Erschöpfung die Effizienz, mit der Menschen ihren täglichen Aufgaben nachkommen, maßgeblich herabsetzt. Deshalb ist es für die moderne Gesellschaft von großem Wert, wenn Wissenschaftler die Ursachen der Erschöpfung erforschen und Therapien entwickeln, die eine bessere Erholung von allgemeiner chronischer Erschöpfung ermöglichen sowie der spezifischen Erkrankung, die unter dem Namen Chronic Fatigue Syndrom (CFS) bekannt ist. Der gesellschaftliche und ökonomische Gewinn könnte ziemlich groß sein, wenn chronische Erschöpfung und CFS irgendwie geheilt werden könnten.

Seit 1992 haben verschiedene Ministerien innerhalb der japanischen Regierung einschließlich des japanischen Gesundheits- und Sozialministeriums (1992-1999) und des japanischen Ministeriums für Bildung und Erziehung, Sport, Wissenschaft und Technologie (1999-2004 und 2005-2009 als Spitzenforschungsprogramm für das 21. Jahrhundert), umfassende Forschungsprogramme finanziert, um die molekularen Mechanismen der Erschöpfung aufzudecken. Kürzlich hat ein Team von japanischen Forschern aus den verschiedensten Disziplinen – Virologie, Immunologie, Endokrinologie, Physiologie, Biochemie, Psychiatrie und Neurowissenschaften – sich speziell der Erforschung des CFS gewidmet. Als Folge dieser Bemühungen werden nun die Mechanismen, die dem CFS zugrunde liegen, etwas klarer.

Unsere Forschung in Japan lässt darauf schließen, dass CFS verstanden werden kann als eine spezifische Erkrankung, die auf einer Anomalie des psycho-neuro-endokrin-immunologischen Systems beruht. Mit anderen Worten, wir haben herausgefunden, dass bei dieser Krankheit viele der ineinandergreifenden Körpersysteme eine Rolle spielen. Wir haben auch Belege für bestimmte genetische Variationen gefunden, die einen Risikofaktor für die Erkrankung darstellen können, sowie verschiedene Stressoren, u.a. Infektionen, die ein auslösender Faktor sein könnten.

Die japanische Regierung hat die Wissenschaft von der Erschöpfung zu einer nationalen gesundheitspolitischen Priorität erklärt, und die Forscherteams setzen eine ganze Palette von Techniken ein, um zahlreiche Körpersysteme und Mechanismen zu untersuchen, die mit Erschöpfung und CFS im Zusammenhang stehen. Hier finden Sie einen Überblick über die Forschungsergebnisse dieser engagierten Wissenschaftler.

Wir gehen außerdem davon aus, dass eine Reaktivierung verschiedener Herpesviren-Infektionen und/oder chronische Mykoplasmeninfektionen als Ergebnis der mit CFS verbundenen Dysfunktionen auftreten können, die zu einer abnormen Produktion verschiedener Zytokine führen (Zytokine sind Proteine, die Infektionen bekämpfen und Entzündungen hervorrufen können). Unsere Forschung zeigt, dass sekundäre Dysfunktionen im Gehirn, die von der anormalen Produktion solcher Zytokine verursacht werden, ein charakteristisches Merkmal des CFS sein können.

Hier sind einige der zentralen Punkte unserer Forschungsarbeiten aufgezählt.

Infektionen

Wenn das CFS ausbricht, klagen die Patienten oft über grippeähnliche Symptome wie Kopfschmerzen, Halsschmerzen, Fieber, schmerzhaftes Lymphknoten-, Muskel- und Gelenkschmerzen. Die Forscher haben versucht, Krankheitserreger oder krankmachende Organismen zu finden, die als Kandidaten für die Ursache des CFS infrage kommen könnten. Dazu gehören verschiedene Typen von Herpesviren, Grippeviren, Retroviren, das Coxsacki-B-Virus, Bornaviren, Hepatitis-C-Viren, Parvoviren, Mykoplasmen und chronische Rickettsien-Infektionen. Tatsächlich haben unsere Forschungsarbeiten belegt, dass manche Patienten nach einer akuten Infektion wie etwa der Mononukleose, die durch das Epstein-Barr-Virus ausgelöst wird, CFS entwickeln.

Unsere Forschung lässt jedoch darauf schließen, dass die große Mehrheit der Krankheitserreger oder krankheitserregenden Organismen, die man bei CFS-Patienten findet, keine am Beginn der Erkrankung stehende akute Infektion darstellen, sondern eher eine Reaktivierung verschiedener Arten von Herpesviren und/oder chronischen Mykoplasma-Infektionen sind. Wir glauben, dass diese Infektionen mit einer Schädigung der Immunfunktionen zusammenhängen, aber die Infektionen als solche scheinen keine schwerwiegende gesundheitliche Bedrohung darzustellen. Der wichtige Punkt ist, dass die meisten Beschwerden, die von CFS-Patienten berichtet werden, durch die Zytokine ausgelöst werden, die durch die Antwort des Immunsystems auf diese Erreger hin produziert werden, und diese Zytokine können dann zu einer sekundären Funktionsstörung des Gehirns führen.

Immunologische Anomalien

Es gibt keinen Zweifel daran, dass immunologische Anomalien zu den Faktoren der Pathogenese (des Krankheitsprozesses) des CFS gehören. Aus vielen Studien geht hervor, dass CFS-Patienten zahlreiche immunologische Abweichungen haben wie z.B. eine herabgesetzte Aktivität der natürlichen Killerzellen, anormale T-Zell-Funktionen, erhöhte Werte für verschiedene Zytokine, das Vorliegen von antinukleären Antikörpern, erhöhte Werte an Immunkomplexen und Anomalien im antiviralen RNase-L-Pfad. Häufig findet man Allergien in der Krankengeschichte der CFS-Patienten.

Interferone (IFN), einer bestimmten Form der Zytokine, sind natürlich vorkommende Proteine, die von den Zellen des Immunsystems als Reaktion auf fremdartige Agentien wie Viren, Parasiten und Tumorzellen produziert werden. Grippeähnliche Symptome sind verbreitete Nebenwirkungen von Interferonen, und in den Zellen des peripheren Blutes von CFS-Patienten findet man häufig eine erhöhte Aktivität derselben. Deshalb hat man dem Zusammenhang zwischen Interferonen und dem Krankheitsprozess des CFS eine Aufmerksamkeit gewidmet. Unsere Forschung stützt die Ergebnisse, dass es hier einen Zusammenhang gibt, und sie weist auch noch auf andere Punkte hin.

Kürzlich haben Forscher aus unserem Fatigue-Projekt eine dosisabhängige Verbindung bei den Veränderungen des IFN-alpha mRNA-Gehalts in den Gehirnen von Mäusen im Verlauf einer immunologisch herbeigeführten Erschöpfung gefunden. Sie haben außerdem herausgefunden, dass die Expression der 5-HTT (Serotonin-Transporter) mRNA in den Gehirnen dieser Mäuse erhöht war.

Weitere Experimente, bei denen man durch Training erschöpfte Ratten untersucht hat, zeigten, dass TGF-beta (transforming growth factor beta), einem anderen Proteintypus des Immunsystems, in der Empfindung von Erschöpfung eine ganz entscheidende Rolle spielt. Unsere Forschung bestätigt, dass auch bei Menschen mit CFS häufig erhöhte Werte des bioaktiven TGF-beta im Serum gefunden werden.

Unsere Forschung deutet darauf hin, dass CFS eine spezifische Erkrankung ist, die auf einer Anomalie des psycho-neuro-endokrino-immunologischen Systems beruht.

TGF-beta soll Forschungsberichten zufolge auch die Produktion des DHEA-S (Dehydroepiandrosteronsulfat) hemmen, einem Hormon, das bestimmte chemische Verbindungen im Stoffwechsel steuert. Unsere Forschung hat ergeben, dass die Mehrzahl der japanischen CFS-Patienten an einem Mangel an DHEA-S leiden, ebenso wie an einem Mangel an Acetylcarnitin (einer der chemischen Verbindungen, die im Stoffwechsel eine Rolle spielen), so dass der Anstieg des TGF-beta möglicherweise mit diesen Anomalien im Zusammenhang steht.

Außerdem glaubt man, dass das Vorliegen von Autoantikörpern wie den antinukleären Antikörpern ebenfalls eine bedeutende immunologische Anomalie im Rahmen der Pathogenese (des Krankheitsprozesses) des CFS ist. Wir haben das Serum (das Blutplasma) von CFS-Patienten, von Menschen mit Autoimmunerkrankungen und von gesunden Kontrollpersonen auf Antikörper gegen zahlreiche Rezeptoren für Neurotransmitter hin untersucht und fanden ein paar spezifische Unterschiede sowohl bei den CFS-Patienten und den Menschen mit Autoimmunerkrankungen, verglichen mit den gesunden Kontrollpersonen. Studien mit DNA-Mikroarrays lassen auch auf eine Erhöhung der Zytokinsignale in den Blutzellen von Patienten mit CFS schließen.

Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA-Achse)

Im Jahr 1991 hat Mark Demitrack, MD, als erster über die beeinträchtigte Aktivierung der HPA-Achse bei Patienten mit CFS berichtet, und seitdem haben auch andere Forscher die Störungen der HPA-Achse untersucht wie etwa die verminderten Cortisonwerte und die herabgesetzte ACTH-Ausschüttung (Adrenocorticotropes Hormon) unter verschiedenen Bedingungen. Die Ergebnisse unserer Forschungsarbeiten stützen diese Befunde.

Wie bereits erwähnt, haben wir auch festgestellt, dass die Mehrheit der japanischen CFS-Patienten außerdem einen Mangel an DHEA-S im Serum hat, einem der am reichlichsten produzierten Hormone, das von den Nebennieren ausgeschüttet wird. Obwohl man davon ausgeht, dass seine physiologische Rolle darin besteht, Vorläufer der Geschlechtshormone zu sein, konnte kürzlich gezeigt werden, dass es auch als Neurosteroid wirkt und mit psychophysiologischen Phänomenen wie Gedächtnis, Stress, Angst, Schlaf und Depression zusammenhängt. Deshalb könnte ein Mangel an DHEA-S direkt mit einigen der

psychophysiologischen Symptome in Verbindung stehen, über die Menschen mit CFS im Allgemeinen klagen.

Stoffwechsel

Carnitin spielt nicht nur im Transport langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien der Zellen eine Rolle, sondern auch in der Regulierung des Coenzym A (CoA)/Acy.CoA-Verhältnisses, das wichtig für die Verstoffwechslung von Fettsäuren ist. Ein Mangel an Carnitin hat einen gestörten Energiestoffwechsel zur Folge und/oder führt zur Ansammlung von toxischen Verbindungen in den Mitochondrien. Deshalb haben wir untersucht, ob es bei CFS-Patienten Anomalien hinsichtlich des Carnitins gibt, und wir fanden einen Mangel an Acylcarnitin im Serum dieser Patienten.

Funktionsstörungen im Gehirn

Für unsere Forschungsarbeiten haben wir das Gehirn von CFS-Patienten mit Magnetresonanztomografie (MRT) und voxel-basierter Morphometrie (VBM) untersucht, um deren Gehirnanatomie mit Gesunden zu vergleichen. Wir fanden dabei heraus, dass die CFS-Patienten eine deutliche Reduktion des Volumens der grauen Gehirnsubstanz in den bilateralen präfrontalen Kortex zeigten. Darüber hinaus fanden wir bei der von uns untersuchten Gruppe von CFS-Patienten eine negative Korrelation zwischen dem Volumen der grauen Gehirnsubstanz im rechten präfrontalen Kortex und ihrem Leistungsvermögen. In einer anderen, von uns unabhängigen Studie fanden Floris de Lange und ein Team von niederländischen Forschern bei CFS-Patienten ebenfalls eine signifikante Reduktion der gesamten grauen Gehirnsubstanz, die mit einer Verminderung der körperlichen Aktivität in Verbindung stand. Diese Daten lassen darauf schließen, dass CFS nicht nur eine funktionelle Störung ist, sondern eine organische Erkrankung in fortgeschrittenem Stadium.

Bei weiteren Forschungsarbeiten wurde mit Hilfe von SPECT-Untersuchungen des Gehirns (SPECT – **s**ingle **p**hoton **e**mission **c**omputed **t**omography) entdeckt, dass die Mehrzahl der CFS-Patienten in verschiedenen Gehirnregionen einen verminderten Blutfluss haben. Inzwischen wurde auch mit Positronen-Emissions-Tomografie (PET) festgestellt, dass CFS-Patienten einen geringeren zerebralen Blutfluss haben als gesunde Kontrollpersonen.

Die Gehirnregionen, in denen sich bei CFS-Patienten eine Verminderung des Blutflusses zeigt, entsprechen den Gehirnarealen, die mit den verschiedenen neuropsychiatrischen Beschwerden zusammenhängen, z.B. autonome Gleichgewichtsstörungen, Schlafstörungen, bestimmte Formen von Schmerz und der Verlust der Konzentrationsfähigkeit, der Motivation und des Kurzzeitgedächtnisses. Deshalb könnte es sein, dass die Beschwerden der CFS-Patienten mit Störungen in diesen Gehirnregionen zusammenhängen.

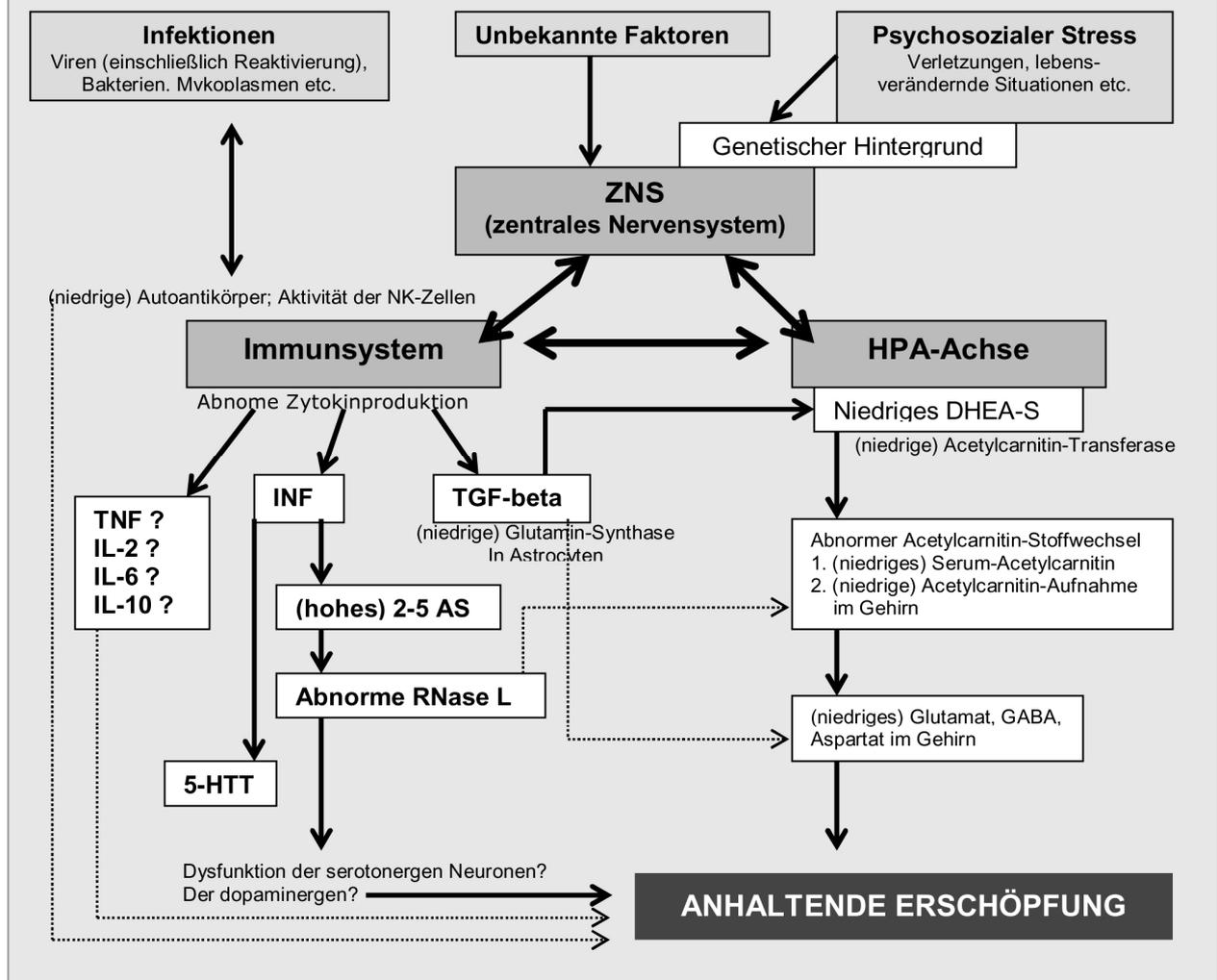
Als wir mit Hilfe von PET-Scans die Aufnahme von Acetyl-L-Carnitin bei acht CFS-Patienten und acht vom Alter und Geschlecht her entsprechenden gesunden Kontrollpersonen untersuchten, fanden wir eine deutlich reduzierte Aufnahme in mehreren Gehirnregionen der CFS-Gruppe. Zu diesen Gehirnregionen gehörten auch Bereiche, die für die Exekutivfunktionen zuständig sind sowie für Konzentration, Aufmerksamkeit, für einige der autonomen Funktionen, für die Integration visueller Informationen, die visuelle Aufmerksamkeit, die Verbindung von Reiz und Belohnung und das Gleichgewicht. [Anm.d.Ü: Unter Exekutivfunktionen versteht man die Gesamtheit der Fähigkeiten, Handlungen zu planen, in Teilschritte aufzuteilen, sie auszuführen, ergebnisorientiert zu kontrollieren und gegebenenfalls zu korrigieren, damit diese der Zielsetzung entsprechen.] Die Störungen in diesen Regionen können einige der charakteristischen Merkmale des Erschöpfungszustandes erklären.

Als wir mit Hilfe von PET-Scans die 5-HTT-Dichte bei 10 CFS-Patienten und 10 vom Alter und Geschlecht her entsprechenden Kontrollpersonen untersuchten, fanden wir bei den CFS-Patienten in einer bestimmten Gehirnregion eine deutlich niedrigere Dichte dieser Serotonintransporter. Diese Veränderung der serotonergen Neuronen in diesem Bereich des Gehirns spielt möglicherweise eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des CFS.

Mechanismen, die zu CFS führen

Es wird langsam deutlich, dass verschiedene Anomalien, die man bei CFS-Patienten findet, nicht unabhängig voneinander bestehen, sondern eng miteinander zusammenhängen. Unsere Forschung deutet darauf hin, dass CFS eine spezifische Erkrankung ist, die auf einer Anomalie des psycho-neuro-endokrin-immunologischen Systems beruht.

HYPOTHESE: MECHANISMEN, DIE ZU CHRONISCHER ERSCHÖPFUNG FÜHREN



Aufgrund von multidisziplinären Forschungsarbeiten schlagen japanische Forscher diese Hypothese für die Mechanismen vor, die zu chronischer Erschöpfung führen und zeigen die Zusammenhänge zwischen all den Anomalien auf, die sie bei CFS gefunden haben.

Die abnorme Produktion von IFN ist ein weiterer wichtiger Pfad, dessen Aktivierung zu CFS führen kann. Die Reaktivierung von verschiedenen Infektionen kann zu einer abnormen Produktion von IFN führen, die in eine Erhöhung des 5-HTT mRNA-Gehalts und zu einem Serotoninmangel in den Synapsen mündet. Das wiederum kann zu chronischen Schmerzen und anhaltender Erschöpfung führen.

Man geht außerdem davon aus, dass die abnorme Produktion von IFN noch zu einem weiteren auslösenden Faktor für CFS führt, und zwar über eine Anomalie des RNase-L-Pfades, der der IFN-Produktion nachgeordnet ist. Ein weiterer, damit in Beziehung stehender Hinweis ist, dass der Tumornekrosefaktor (TNF) und andere Zytokine ebenfalls an der Erschöpfung beteiligt sein können. So hat man bei CFS-Patienten beispielsweise über erhöhte TNF-alpha-Werte berichtet.

Aus der psychosozialen Perspektive heraus können mit Stress verbundene Ereignisse wie persönliche Verletzungen oder Krankheit, eine Veränderung der Lebensbedingungen oder eine Veränderung der Schlafgewohnheiten zu akuter mentaler Erschöpfung führen, und das ist auch ein möglicher Weg, der zu CFS führen kann, insbesondere wenn eine genetische Anfälligkeit beim Serotonintransporter-Gen (5-HTT) und/oder bei den Rezeptoren für andere Neurotransmitter vorliegt.

Wie Sie aus dem obigen Schaubild entnehmen können, führen diese verschiedenen Wege zu einer miteinander verflochtenen Kombination von Dysfunktionen im zentralen Nervensystem, der HPA-Achse und dem Immunsystem - Wege, die alle zu anhaltender Erschöpfung und einer Vielzahl von anderen Symptomen führen, die mit der Krankheit verbunden sind.

Unsere Forschungsanstrengungen führen viele der zuvor vermuteten und untersuchten Aspekte des CFS zusammen und liefern mit weiteren neuen Belegen ein geschlosseneres Bild der Erkrankung. Wir untersuchen zur Zeit außerdem verschiedene diagnostische Instrumentarien und Behandlungsansätze, um die Versorgung von Menschen mit CFS zu verbessern.

Online Zugabe:

Hier können Sie eine kurze Zusammenfassung der Behandlungswege herunterladen, die Teil dieses japanischen Forschungsprogramms sind:
www.cfids.org/bonus/japantreat.asp

Yasuyoshi Watanabe, MD, PhD, and Hirohiko Kuratsune, MD, arbeiten an der wissenschaftlichen Erforschung von Erschöpfung im Rahmen des Spitzenforschungsprogramms für das 21. Jahrhundert des japanischen Ministeriums für Bildung und Erziehung, Sport, Wissenschaft und Technologie. Watanabe ist der Leiter des Forschungsprogramms für molekulare Bildgebungsverfahren am RIKEN Institut für die Wissenschaft von der Erschöpfung in Kobe, Japan. Kuratsune ist Professor an der Kansai Universität für Sozialwesen in Osaka, Japan.