

9. Internationale Invest in ME Konferenz in London

BIOMEDICAL RESEARCH INTO ME

am 30. Mai 2014

Konferenzbericht von Rosamund Vallings

Übersetzung und Fotos Regina Clos

Aus: www.cfs-aktuell.de/juli14_1.htm



Ich hatte das Privileg, an der 9. Invest in ME Konferenz in London teilzunehmen. Die Konferenz wurde mit einer kurzen Filmvorschau des Films „Perversely Dark“ eröffnet, einem in Norwegen produzierten Film über zwei junge Menschen mit ME/CFS. Dies stellte eine bewegende Vorschau auf einen Film dar, den man unbedingt sehen muss. Er hat englischsprachige Untertitel. Die Hauptkonferenz wurde dann von **Dr. Ian Gibson** eröffnet.



Der erste Redner war **Prof. Jonathan Edwards (London)**, der über die Lehren sprach, die sich für ME aus seiner lebenslangen Erforschung der Rheumatoiden Arthritis (RA) ergeben. Er hat den Eindruck, dass er das Gebiet „von außen“ betrachtet. Er verglich die sich entwickelnden Studien über ME mit der Entwicklung der Dinge bezüglich RA ab dem Jahr 1974. Die nötigen Instrumentarien sind: 1. reproduzierbare biologische Forschungsergebnisse, um darauf eine Erklärung für die Symptome aufzubauen und 2. ein theoretischer Rahmen, auf dem man aufbauen kann. Bis 1974 hatte man eine Menge gelernt: über genetische Marker, den Zusammenhang mit dem Rauchen und dem Vorliegen von Antikörpern bei den meisten Patienten. (Rheumafaktoren und/oder Anticitrullin). Entzündungsprozesse werden über das Zytokin TNF vermittelt.

Er stellte dann die Frage, welche Faktoren Krankheit verursachen. Dazu gehören interne genetische Faktoren, Umweltfaktoren und interne, vom Zufall abhängige (regellose) Faktoren – eine intern angetriebene Mutation. Er diskutierte die Antigen-/Antikörper-/B-Zell-/T-Zell-Zusammenhänge. Der Immunkomplex Fc-Gamma-Illa ist in vielen Geweben exprimiert und führt zur Ausschüttung von TNF. Es müssen nicht unbedingt äußere Auslöser vorliegen, aber es können sich selbst erhaltende autoreaktive B-Zellen vorhanden sein. Der Großteil der Autoimmunität entsteht durch die zufällige Produktion von subversiven B-Zellen. Die logische Behandlung besteht in der Beseitigung aller derzeit vorhandenen B-Zellen und in

einem Neustart, d.h. einer Rituximab-Behandlung. Diese wurde für RA ab 1998 begonnen. Nicht allen Patienten ging es davon besser, aber bei 2/3 gab es eine gute Wirkung. Viele erlitten am Ende einen Rückfall, und deshalb ist das nicht das ganze Problem.

Die Lehren für ME: die Mechanismen können subtil sein. Genetische Hinweise sind wie Goldstaub (z.B. NK-Rezeptoren). Spezifische Autoantikörper machen die Sache einfacher, aber Belege für allgemeine immunologische Mechanismen würden es bringen. Es kann sein, dass es keinen spezifischen infektiösen Auslöser gibt, aber bei manchen ME-Patienten gibt es vielleicht einen solchen. Ein Zytokinpfad hilft. Es gibt wahrscheinlich mehrere „ME-Krankheiten“, genauso wie bei RA. Man kann sich wundern, was erreicht werden kann.

Nach seiner Rede wurde er gefragt, ob Rituximab beim Vorliegen einer Infektion sicher sei. Allgemeiner Konsens war, dass dies im Allgemeinen kein Problem sein sollte, aber dass man Rituximab bei einer Hepatitis C nicht geben sollte.



Angela Vincent (Oxford, UK) sprach über die Suche nach Antikörpern bei neurologischen Krankheiten und stellte die Frage, ob sie dem ähnlich sein könnten, was bei ME passiert. Zunächst sprach sie über die klassische Autoimmunkrankheit Myasthenia Gravis (MG). Diese Krankheit ist durch Schwäche und Erschöpfung charakterisiert und ist die Folge eines Acetylcholinmangels. Acetylcholine wird am Axon zur Übertragung der Erregung auf ein anderes Axon produziert und führt so zur Muskelkontraktion. Bei MG gibt es aufgrund von Antikörpern gegen die Proteinrezeptoren nicht

genügend Rezeptoren. Die Antikörper werden von den weißen Blutzellen (speziell den B-Zellen) produziert und sind im Blutkreislauf messbar. Die Spitzen der Antikörper unterscheiden sich jeweils. Sie binden sich an ein Protein auf menschlichen Zellen und verursachen so

Autoimmunkrankheiten. Diese Antikörper kann man auf Mäuse übertragen, und sie verursachen dann bei den Mäusen die gleiche Krankheit. Man kann den Zustand der Patienten mit Immuntherapien verbessern, beispielsweise mit Plasmaaustausch, Steroiden und Immunglobulinen. Die Gene sind möglicherweise verschieden, je nachdem, ob die Krankheit früh oder spät ausbricht. Ein weiteres wichtiges Protein bei MG ist das MuSK (muskelspezifische Tyrosinkinase).

Antikörper gegen VGKC (komplexe Proteine, stehen im Zusammenhang mit Krankheiten des peripheren Nervensystems) verursachen Krankheiten mit vielen ähnlichen Symptomen wie bei ME. Sie beschrieb die erworbene Neuromyotonie. Sie ist verbunden mit starken Muskelzuckungen, Muskelschmerzen usw. und ist die Folge eines autoimmunen Kaliumkanaldefekts. Kaliumkanalproteine regulieren die Depolarisation der Nerven und die Ausschüttung von Neurotransmittern. Eine weitere

Krankheit wurde beschrieben, das Morvan-Syndrom. Das ist eine Erkrankung des zentralen Nervensystems mit schweren Schlafproblemen – die Melatoninproduktion ist sehr niedrig. Die Symptome bestehen sogar in Ruhe. Die Symptome verbessern sich durch Plasmaaustausch und durch Immunsuppression. Die Limbische Enzephalitis, eine weitere autoimmune neurologische Krankheit, ist mit einer extremen Störung des Kurzzeitgedächtnisses verbunden. Das Natrium im Plasma kann dabei niedrig sein. Der Antikörper LGI1 hängt zusammen mit Gedächtnisverlust und Anfällen und ist bei limbischer Enzephalitis häufig vorhanden.

Andere Krankheiten wurden ebenfalls beschrieben, darunter auch eine, die mit einem ovariellen Teratom verbunden sind, was zu einer Enzephalopathie führt. Bei einer weiteren Krankheit werden NMDAR-Antikörper (N-methyl-D-aspartat Rezeptor-Antikörper) durch eine Infektion wie beispielsweise einer Herpes-Simplex-Virus-Enzephalitis angetrieben. Andere Krankheiten mit wahrscheinlicher Autoimmunkomponente sind die Narkolepsie, das Tourette-Syndrom, Autismus und PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infections). Die Bedeutung von Antikörpern bei diesen Krankheiten ist jedoch noch nicht geklärt, und manche der Befunde könnten auch vollkommen zufällig sein.



Jonas Blomberg (Uppsala, Schweden) diskutierte die Frage der durch Infektionen ausgelösten Autoimmunität bei ME. Sein Labor setzt eine Multiplex-Technologie zur Untersuchung ein, und sie können damit auf Hunderte von verschiedenen Antikörpern gleichzeitig untersuchen. Er beschrieb, wie beim Fötus Autoimmunität durch eine zentrale Löschung von selbst-spezifischen Zellen im Thymus vermieden wird. Normalerweise ist es für den Körper schwierig, zwischen Selbst und Fremd zu unterscheiden. Autoimmunität kann das zentrale Nervensystem und die peripheren Nerven schädigen.

ME beginnt gewöhnlich mit einem auslösenden Ereignis, das dann zu den klinischen Charakteristika führt. Dieses auslösende Ereignis kann bakterieller oder viraler Natur sein. Er sagte, wir müssten nach Komorbiditäten suchen, die oft auch autoimmun sein könnten. Es kann sowohl bei Mikroben als auch beim Menschen post-translatorische Veränderungen oder nicht-protein-artige Antigene geben, und kreuzreaktive konservierte mikrobielle Proteine. Es gibt Anzeichen dafür, dass ME-Patienten eine geschädigte Mitochondrienfunktion haben, und das kann im Zusammenhang mit post-exertional Malaise (Zustandsverschlechterung nach Belastung) und Erschöpfung stehen. Es kann aufgrund einer Blockade durch Antikörper, die den Stoffwechsel blockieren, eine Beeinträchtigung des Energiestoffwechsels geben, wie etwa die IgA-Antikörper gegen Pyruvat-Dehydrogenase.

Viele neurologische Krankheiten haben eine autoimmune Basis, wie etwa Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Narkolepsie, Tourette-Syndrom, PANDAS und akute disseminierte Enzephalomyelitis. Es gibt auch viele Beispiele für eine post-infektiöse Autoimmunität. Zu den Organismen, die hier eine Rolle spielen, gehören Mykoplasmen, Chlamydien, Epstein-Barr-Virus, Cytomegalie-Virus, Toxoplasmose, Borrelien etc. Es kann eine Kreuzreaktion zwischen Bakterien und Viren geben. Es ist besser, nach den Antikörpern zu suchen statt nach der Mikrobe selbst. In ihrem Labor haben sie 910 Antigene getestet. Es ist möglich, zwischen MS und ME zu unterscheiden.

Er stellte die Frage, ob Autoimmunität ME erklären könne? Es bedarf weiterer Studien. Wenn man nach Komorbidität sucht, dann haben verschiedene Organe autoimmune Aspekte, aber es gibt wachsende Beweise dafür, dass diese Komorbiditäten wie Reizdarmsyndrom und Fibromyalgie nicht autoimmun sind.



Mady Hornig (New York, USA) ging auf ihre Arbeit zur Entdeckung von Pathogenen ein. Sie hat die Hypothese von den 3 Schlägen untersucht – Genen, Umwelt und Zeitpunkt. Bei vielen Krankheiten sind zahlreiche Mikroben untersucht worden. Viele Krankheiten haben eine immunvermittelte Pathogenese. Koch hatte 1890 postuliert, dass bei jeder Krankheit ein spezifischer Erreger vorkäme und isoliert werden können. Und 1937 hat Rivas die Autoimmunreaktion beschrieben. Witebskys Kriterien von 1957 zeigten, dass frisch zirkulierende oder

zellgebundene Antikörper und ihr spezifisches Antigenziel identifiziert werden konnten. Rose und Bona zeigten 1993, dass auto-antigen-spezifische T-Zellen Krankheit verursachen können. 1996 zeigten Fredericks und Relman molekulare Marker auf.

Die Bluthirnschranke (blood brain barrier – BBB) ist eine schützende Auskleidung, aber sie vermag die zirkumventrikulären Organe (CVO) nicht zu schützen. Bei ME gibt es viele Anzeichen, die eine autoimmune Reaktion nahelegen, und viele Autoantikörper attackieren das Gehirn. Sie können die BBB durchbrechen und Zugang zu den CVO-Regionen bekommen. Sie beschrieb dann PANDAS als ein Beispiel hierfür – eine bakterielle, autoimmune neuropsychiatrische Krankheit. Damit zusammenhängend können OCD (Zwangskrankheit), Angsterkrankung und Tics auftreten.

Es wurden mögliche mit ME zusammenhängende Pathogene diskutiert. Sie beschrieb die „Ent-Entdeckung“ bestimmter Pathogene wie z.B. XMRV und Bornavirus bei ME, die bei ME keine Rolle spielten. Sie erklärte auch, dass es jetzt keinen bewiesenen Zusammenhang zwischen der Masernimpfung und Autismus gäbe. Bei vielen Krankheiten jedoch könne es eine schwere Dysbiose und Mikrobiota-Veränderungen geben, die eine Relevanz haben. Es gibt bei derzeit laufenden ME-Studien eine Reihe von stufenweisen

Strategien, mit denen nach Pathogenen gesucht wird. Die Suche nach DNA- und RNA-Agentien hat bislang wenig ergeben. Das Serum ist oft frei von Viren, weshalb man die PBMCs (mononukleäre Zellen des peripheren Blutes) untersuchen muss. Wenn man nach pro-inflammatorischen Zytokinen sucht, sind die Allergie-bezogenen immunologischen Anzeigen dominanter. Es gibt eine Verminderung von Ecotaxin, während viele Zytokine erhöht sind. Autoimmunstörungen können von einer nicht erfolgten Aufnahme von Vorläufern von Antioxidantien aus der Nahrung im terminalen Ileum (Krummdarm) herrühren.

Die Mikrobiota spielen im Tryptophan-Abbaupfad eine wichtige Rolle, und davon ist auch die Melatoninproduktion betroffen. Und Autoimmunstörungen können mit dem Darmtrakt zusammenhängen, d.h. Mikroben helfen dem Gehirn über das Tryptophan und das Serotonin auf die Sprünge.



Carmen Scheibenbogen (Berlin, Deutschland)

diskutierte die Rolle des Epstein-Barr-Virus (EBV) bei ME. Sie beschrieb, dass bei einer Untergruppe der Krankheitsbeginn mit EBV zusammenhängt. Dann kann es zu wiederkehrenden Fieberschüben und geschwollenen Lymphknoten kommen und die Patienten beschreiben die Krankheit so, als ob die Infektion fortbestehe. Es kann eine Erhöhung der IgM- und der EA-IgG-Titer festgestellt werden. DNA des EBV kann im Blut gefunden werden. Manchen Patienten geht es durch eine antivirale Behandlung

besser.

Das EBV gehört zur Familie der humanen Herpesviren, und die Infektion kann so leicht sein, dass sie wie ein gewöhnlicher grippaler Infekt beschrieben wird. Die Infektion besteht dann lebenslang und kann latent sein. Die primäre Infektion findet gewöhnlich im Kindesalter statt und wird in 80% der Fälle über Speichel übertragen. Wenn die Infektion erst im Jugendalter stattfindet, verläuft die Krankheit oft schwer. Ein möglicher Zusammenhang zwischen einer erst spät stattfindenden Infektion mit EBV und Autoimmunkrankheiten wie MS und SLE wurde gezeigt. 98% aller Erwachsenen sind Träger einer latenten Infektion. Sie kann sich bei Immundefekt-Erkrankungen reaktivieren und zu einer chronisch aktiven EBV-Infektion führen, zu Lymphomen etc. Die Diagnose erfolgt über die Bestimmung von speziellen Antikörpern (IgM bei akuter Infektion und IgG bei abgelaufener Infektion).

Sie arbeitet derzeit an zwei Projekten:

1. Der Charakterisierung der spezifischen B- und T-Zell-Antwort auf das EBV. Sie hat EBV-spezifische Antikörper gefunden: erhöhtes EBV-IgM (ein Marker für eine Reaktivierung), fehlende EBV-EBNA-Antikörper bei manchen ME-Patienten, verminderte oder fehlende EBV-spezifische B-Gedächtniszellen bei vielen ME-Patienten. Diese Befunde können auf eine

mangelhafte Reaktion infolge einer spät erfolgten EBV-Infektion hinweisen oder möglicherweise auf eine häufige Reaktivierung. Erhöhte EBV-Kopien (EBER) wurden bei weniger als 10% der ME-Patienten gefunden. Es gab keine Beweise für eine lytische Vermehrung.

2. Sie entwickelt ein EBV-Seroassay mit 5292 Peptiden. Die Antikörperantwort [auf diese Peptide, d.Ü.] war bei verschiedenen Patientenkohorten unterschiedlich. Es gab bei ME-Patienten eine erhöhte Antikörperantwort gegen die EBV-Peptide verglichen mit gesunden Kontrollpersonen.

Das alles ist die Basis für die Entwicklung diagnostischer Tests und der Entwicklung von Behandlungsmöglichkeiten.



Prof. Simon Carding (Norwich, East Anglia)

untersuchte die Rolle des Leaky Gut (durchlässige Darmwand) und der Mikrobiota im Darm bei der Pathophysiologie des ME. Das Interesse für dieses Gebiet ist in den vergangenen zwei Jahren explosionsartig angestiegen. Der Darm ist 9 Meter lang und hat die größte Ansammlung von neuronalen Zellen im Körper. Er könnte als unser „zweites Gehirn“ beschrieben werden. Er ist außerdem das größte Immunsystem des Körpers mit einer riesigen Oberfläche. Es gibt zahlreiche Schutzschichten. Die Mikrobiota bilden eine schützende Barriere. Es gibt 100 Billionen Mikroben

im Darm, angefangen von Bakterien über Pilze bis hin zu Viren. Von daher ist 99% unserer DNA mikrobiellen Ursprungs. Das Mikrobiom bezieht sich auf die Gene. Die Mikrobiota wiegen 1kg und haben das Volumen von einem Liter. Es gibt zwischen 300 und 1000 verschiedene Arten. Die Nahrung ist der Treibstoff für die Bakterien, und täglich werden 1,4 l Gas produziert. 60% des Stuhls bestehen aus Bakterien. Die Nahrung und wer wir sind formen unsere Mikrobiota. Sie sind stark beeinflusst von der Gattung und der Region. Die Mikrobiota stammen von unseren Müttern, und es gibt im Alter Veränderungen. Sie haben eine schützende Funktion, eine strukturelle Funktion und eine Stoffwechselfunktion. Tatsächlich ist der Darm ein „Bioreaktor“, und die Mikrobiota sind lebenswichtig für die Bereitstellung unserer alltäglichen Bedürfnisse.

Das Fehlen von Mikrobiota gefährdet unsere Gesundheit. „Keimfreie“ Tiere haben als Folge davon zahlreiche Defekte – wie z.B. ein schlechtes Immunsystem und eine Infektanfälligkeit. Jedoch können Darmmikroben beim Menschen auch Krankheiten verursachen, z.B. Helicobacter Pylori, Clostridien und Enterokokken.

Es gibt eine Mikrobiota-Darm/Gehirn-Achse – es gibt wachsende Hinweise, dass die Bakterien eine Quelle von Auswirkungen auf die Gehirnfunktion und auf Krankheit sind. Stress beeinflusst ebenfalls die Mikroben im Darm. Die normale Darm-Mikrobiota modulieren die Gehirnentwicklung und das

Verhalten. Er stellte die Frage: „Spielen die Mikrobiota bei ME eine Rolle?“ Es könnte Veränderungen in der Darmbarriere geben, die zu einem „durchlässigen Darm“ führen, zu Resorptionsstörungen und Entzündungsprozessen. Es gibt viele mögliche Gründe für die sogenannten durchlässigen Darmwände: Medikamente, Infektionen, Stress, Antikörper, Diät, Neurotransmitter, Zytokine, Enzyme etc. Bakterien können die durchlässige Darmwand durchbrechen. Es gibt viele Zusammenhänge zu Krankheiten. Bei ME gibt es häufig ein Reizdarmsyndrom. Das kann mit Autoimmun-Reaktionen zusammenhängen. Probiotika können potentiell eine Rolle spielen.



Sonya Marshall-Gradisnik (Gold Coast, Australia)

brachte uns auf den neuesten Stand über das gegenwärtige Wissen zu immunologischen Biomarkern bei ME. Zu Beginn beschrieb sie die verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems (dendritische und NK-Zellen) und des erworbenen Immunsystems (NKT-Zellen, T-Zellen, B-Zellen und $\gamma\delta$ T-Zellen). Die Funktion der NK-Zellen ist die Apoptose durch Exocytose von Perforin und Granzymen. Es gibt zwei Hauptarten von NK-Zellen: CD56dim, deren Hauptfunktion die Lyse ist, und CD56bright, deren Hauptfunktion ist, Zytokine zu produzieren, die die NK-Zellen aktivieren. MiRNA kontrolliert die Genexpression.

Das Ziel der neueren Studien war, Veränderungen im Zusammenhang mit der Schwere der Krankheit zu vergleichen. Es konnte gezeigt werden, dass die NK-Lyse bei schweren Fällen deutlich herabgesetzt war, verglichen mit moderaten Fällen und Kontrollen. KIR-Rezeptoren sind inhibitorisch. Der KIR2DL1 dim Phänotypus ist signifikant erniedrigt, und das CD94dim ist bei moderaten und schweren Fällen erhöht. Diese sind verantwortlich für die erhöhte Zell-Lyse. Dendritische Zellen sind bei moderaten und schweren Fällen signifikant erhöht. Das ist von einer erhöhten Produktion von Zytokinen begleitet, die klinische Symptome und Zeichen verursachen. Bei den B-Zell-Phänotypen gibt es eine signifikante Erhöhung bei den Gedächtnis- und den naiven B-Zellen, infolge der erhöhten dendritischen Zellen und der Zytokinproduktion. Das weist auf eine Autoimmunantwort hin. Die $\gamma\delta$ T-Zell-Phänotypen sind signifikant erniedrigt, bei verminderter Lyse-Funktion. Die iNKT-Zellen sind bei schweren Fällen erhöht, und das führt zu erhöhten Zytokinwerten. Die NK-Zell-Lyse ist niedrig, und es gibt eine signifikante Verminderung der Adhäsionsmarker. Es gibt eine herabgesetzte migratorische Fähigkeit der NK-Zellen, um zum Antigen zu wandern und die Lyse auszulösen. MiRNA Plasma bei ME-Patienten – es gibt signifikante Unterschiede in der Expression bei ME-Fällen und nicht-erschöpften Kontrollpersonen. Isolierte weiße Blutzellen im Plasma spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem zur Verhinderung von Entzündungsprozessen, in der T-Zell-Entwicklung und der Funktion der regulatorischen T-Zellen.

Zusammenfassend: es gibt eine durchgängige Verminderung in der NK-Zell-Lyse und die Schwere der Krankheit spiegelt die Immunveränderungen wider. Es gibt einen signifikanten Funktionsverlust bei den KIRs (Killer-cell immunoglobulin-like receptors). Es gibt eine signifikante Erhöhung der dendritischen Zellen, der iNKT-Zellen (invarianten natürlichen Killer-Zellen) und der naiven B-Zell-Phänotypen. Sie hat eine App für Mobiltelefone mit dem Namen Clinihelp entwickelt, und die Patienten können hierauf zugreifen, um ihre Symptome regelmäßig zu erfassen.



James Baraniuk (Washington, USA) diskutierte seine Arbeit mit MRT-Scans bei Opfern der Golfkriegskrankheit (GWI). Er hat eine beispielhafte Untergruppe untersucht, die bis ins Jahr 1990-91 zurückreicht. Viele waren akut erkrankt, möglicherweise infolge einer Sarin-Exposition. Die Krankheit hat sich dann über 20 Jahre hinweg chronisch weiterentwickelt. Bis zu 25% der Golfkriegsveteranen waren betroffen. Es gibt daraus resultierende Probleme mit dem Gehirn, seinen Funktionen und den Netzwerken. Das heißt: „The pain is the brain“ („Das Problem ist das Gehirn“). Daraus ergeben sich Probleme mit Erschöpfung, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Schmerzen, Angstzuständen, Druckschmerz und Erschöpfung nach Belastung.

Es gibt heutzutage viele Arten von Magnetresonanztomographien (MRI): Voxel-basierte, Diffusionstensor-Bildgebung, BOLD (misst die Sauerstoffsättigung des Blutes im Gehirn), fMRI (funktionelles MRT – in Ruhe und bei Aufgaben), funktionelle Konnektivität, strukturelle Konnektivität, zerebraler Blutfluss und die Konzentration von chemischen Verbindungen im Gehirn. Baraniuk interessierte sich für die Untersuchung der Dicke der Hirnrinde, der Stärke der grauen und weißen Gehirnschicht und der Transparenz. Er hat das Volumen der weißen Gehirnschicht und die Dauer der Erschöpfung untersucht. Die weiße Gehirnschicht ist bei ME vermindert. Es gibt eine jährliche Verminderung um 1%. Bei der Golfkriegskrankheit gibt es auch einen Volumenverlust im Kleinhirnstiel, der Hirnbrücke und dem Rückenmark und auch eine Atrophie im Gehirnstamm.

Bei BOLD und fMRI sind die Messergebnisse abhängig vom Sauerstoffgehalt, und die Bereiche, die gerade aktiv sind, können so identifiziert werden. Der Blutfluss ist vom Neuron abhängig, das Glutamat ausschüttet, was das NMDA beeinflusst, das dann die Astrozyten aktiviert, um D-Serin zu produzieren, was dann Stickoxid ausschüttet, das die Arteriolen entspannt und damit den Blutfluss erhöht. Das fMRI zeigt bei den GWI-Patienten Unterschiede, die zu mehr Fehlern führen.

Baraniuk diskutierte dann die Netzwerke des Gehirns im Ruhezustand. Wenn die Gedanken umherwandern, dann übt das Gehirn und/oder macht eine Art Nachbearbeitung (Debriefing). Dann fängt eine Art Grund- oder Ruhezustandsnetzwerk an (default mode). Wenn man mit einer Aufgabe aufhört, dann gibt es da eine funktionelle Verschaltung. Die Muster von Ruhezustandsnetzwerken können auf spezifische Krankheiten hinweisen. Er sprach auch über die Unterschiede bei einfachen und schwierigen Aufgaben und was geschieht, wenn man von einer Aufgabe zur anderen wechselt.

Abhängig von der Schwierigkeit der Aufgabe werden unterschiedliche Bereiche des Gehirns aktiv. Es kann sein, dass man in den Ruhezustandsmodus (default modus) geht, wenn man von einer Aufgabe zur nächsten wechselt. Wenn jemand unter Zustandsverschlechterung nach Belastung (post-exertional malaise) leidet, kann man auch Unterschiede in der kognitiven Funktion entdecken. Bei einem Zwei-Tage-Belastungstest haben die gesunden Kontrollpersonen eine geringe Erschöpfung erlebt und haben auf den Ruhezustandsmodus umgeschaltet, aber diejenigen mit GWI haben dann die üblichen Symptome bekommen und es gab eine Aktivierung in den Basalganglien, um auf der kognitiven Ebene auszugleichen. In einem zweiten Test ging alles herunter, und es wurden weitere Gehirnareale herangezogen. Die GWI-Patienten konnten anhand ihrer Reaktion auf die körperliche Belastung in zwei Phänotypen aufgeteilt werden. Es gab START- und STOPP-Gruppen. Bei der START-Gruppe hat die körperliche Belastung zu autonomen Dysfunktionen geführt. In der STOPP-Gruppe gab es Phantomwahrnehmungen.

Er beendete seinen Vortrag mit der Aussage, dass diese neuen Studien mit abbildenden Verfahren des Gehirns die Psychiatrie neu definieren werden. So spielt beispielsweise die Amygdala bei der Depression eine zentrale Rolle, und sie hat eine Dysfunktion, während man zeigen konnte, dass das Kleinhirn in emotionalen Prozessen beteiligt ist und Nervenfasern eine Verbindung mit der Amygdala und mit atrophierten Bereichen haben.



Julia Newton (Newcastle, Großbritannien)

konzentrierte sich auf das Autonome Nervensystem (ANS) und seinen Zusammenhang mit ME. Sie erklärte, dass es eine Überschneidung zwischen dem ANS und vielen mit Erschöpfung verbundenen Krankheiten gibt. Das Erleben von Erschöpfung ist bei vielen Krankheiten das gleiche. Sie beschrieb das ANS und sagte, dass es bei ME wahrscheinlich eine Dysautonomie gibt. Die bei 89% der ME-Patienten vorhandene Erschöpfung könne die Folge von Orthostatischer Intoleranz (OI) sein.

Es gibt objektive Messverfahren, die hier eingesetzt werden können wie Blutdruckmessung, Herzfrequenzvariabilität, Kipptisch-Test. Von daher können Neural vermittelter niedriger Blutdruck und Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom diagnostiziert werden. Die

Mechanismen wirken vorgelagert auf das Gehirn und nachgelagert auf das vaskuläre System. In einigen Studien wird der Valsava-Versuch eingesetzt, besonders bei denen in Verbindung mit der kognitiven Leistungsfähigkeit. Die Messungen können mit Magnetresonanztomographie in Verbindung mit zwei Minuten körperlicher Belastung durchgeführt werden. In den Muskeln von ME-Patienten sammelt sich Säure an. Der intrazelluläre pH-Wert wurde in kultivierten Muskelzellen von ME-Patienten und Kontrollpersonen gemessen, und nach Belastung gab es bei den ME-Patienten einen signifikanten Unterschied beim Anstieg der Säure.

Die Leber spielt eine große Rolle bei der Kontrolle des Blutdruckes, und das Lebervolumen kann gemessen werden, während man 15 Sekunden die Valsava-Methode durchführt. Das Lebervolumen verändert sich dramatisch. Bei ME kann es Probleme mit dem Lebervolumen geben. Bei der Untersuchung mit einem Herz-MRT hatten 1/3 der ME-Patienten einen signifikant niedrigen PCr/ATP-Wert von unter 1,6. Es gab bei der Pumpbewegung eine übermäßige Verdrehung des linken Ventrikels. Diese Messungen bestätigten, dass es bei ME autonome Anomalien gibt, mit damit verbundenen Anomalien im Gehirn, dem Herzen und den Muskeln. Es gab jedoch bei anderen mit Erschöpfung verbundenen Krankheiten ähnliche Befunde. Erschöpfung ist verbreitet und kann sich auf sehr spezifische physiologische Anomalien beziehen. Die Symptome lassen auf eine Dysfunktion des Autonomen Nervensystems schließen. Die Dysfunktion korreliert außerdem mit der Schwere der Erschöpfung.



Maureen Hanson (New York, USA) diskutierte Marker für die Zustandsverschlechterung nach Belastung (post-exertional malaise). Sie betonte, dass körperliche Belastung bei Gesunden und bei den meisten anderen Krankheiten die Symptome gewöhnlich nicht verschlimmert. Bei ME verursacht Belastung eine Verstärkung der Symptome. Bei einem Zwei-Tage-Belastungstest (Cardiopulmonary exercise testing - CPET) mit einem Fahrradergometer zeigte sich, dass die CPET-Werte beim zweiten Test 24 Stunden später von den ME-Patienten nicht reproduziert werden konnten. Bei anderen

Krankheiten (z.B. Herzversagen, Nierenversagen im Endstadium) können die Patienten gewöhnlich ihre Basis-Reaktion auf den Test 24 Stunden später reproduzieren. Deshalb geht bei den ME-Patienten irgendetwas Merkwürdiges vor sich. Andere Studien haben ebenfalls gezeigt, dass es wichtig ist, den zweiten Belastungstest durchzuführen. Es ist nötig, nachzuweisen, dass es nicht nur daran liegt, dass die ME-Patienten es am zweiten Tag vielleicht nicht genügend versuchten.

Die Ruhebelastungsrate entspricht dem Verhältnis von ausgeatmetem Kohlendioxid und dem verbrauchten Sauerstoff. Das entspricht bei maximaler Anstrengung dem Verhältnis 1:1 oder höher. In Ruhe ist das

Verhältnis typischerweise 0,8. In dem Maße, wie die Anstrengung steigt, schütten die Muskeln Kohlendioxid aus und es wird mehr Sauerstoff verbraucht. Die maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) entspricht dem Grad der anaeroben körperlichen Fitness. VO₂ ist das Sauerstoffvolumen, das pro Minute verbraucht wird. An der Ventilationsschwelle (VT) beginnt der anaerobe Stoffwechsel. Die Patienten können die Menge des eingeatmeten Sauerstoffs oder die Menge des ausgeatmeten Kohlendioxids nicht willkürlich verändern. Die ME-Patienten zeigten am zweiten Tag einen 25%igen Abfall der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max). Bei Patienten, die außerdem unter Dysautonomie leiden, steigt der Blutdruck nicht an, und sie müssen den Test stoppen. Es wurden Untergruppen ermittelt, was mit Signalmolekülen im Blut zusammenhängen kann. Es gibt Veränderungen bei den Chemokinen und Cytokinen. 10 Cytokine wurden gemessen, und 5 waren deutlich abgefallen. In einer Pilotstudie wurden die Metaboliten bei ME-Patienten gemessen, und man fand 52 signifikante Unterschiede zwischen dem Zeitpunkt vor dem ersten Belastungstest und nach dem zweiten Belastungstest. Es gab eine Verminderung bei mehreren Acylcarnitinen nach Belastung. 300 polare Metaboliten wurden gemessen, und 83 unterschieden sich signifikant. Die meisten waren bei den Kontrollpersonen höher als bei den Patienten. Das Acetyl-Carnosin war bei den Patienten zweifach niedriger als bei den Kontrollen.

Abschließend lässt sich sagen: ME-Patienten können ihre Leistung bei einem zweiten CPET-Test nicht reproduzieren. Die anormale Reaktion kann die autonome oder physiologische Reaktion auf körperliche Belastung betreffen. Sowohl die Cytokine als auch die Plasmametaboliten sind im Vergleich zu Kontrollpersonen verändert.



Amolak Bansal (Surrey, UK) diskutierte Diagnose und Behandlung der ME innerhalb des National Health Service (NHS). Er erwähnte zu Beginn, dass die gegenwärtigen Ausschlusskriterien möglicherweise schließlich mitaufgenommen werden und dass die neuen Internationalen Konsenskriterien (ICC) die Dinge womöglich noch komplizierter machen könnten. Sein Team benutzt das Sutton CFS/ME Punktesystem, bei dem für eine Diagnose 8 von 13 Punkten erfüllt sein müssen. Er betonte besonders, wenn ein Patient vier

Gläser eines alkoholischen Getränks auf einmal vertragen könne, dieser aller Wahrscheinlichkeit kein ME hat (üblicherweise haben ME-Patienten eine extreme Überempfindlichkeit gegenüber Alkohol). Wenn man ME mit Depression vergleicht, so gibt es bei ME eine viel stärkere Motivation, häufig verbunden mit Unverträglichkeitsreaktionen auf Antidepressiva. Zu den Erkrankungen, die so ähnlich aussehen können wie ME gehören: Überbeweglichkeit der Gelenke, Schilddrüsenunterfunktion, Addison-Krankheit, Glutenunverträglichkeit, Sjögren-Syndrom, primäre Schlafstörungen, Herzerkrankungen, Parkinson, anhaltende Ängste

und Depressionen. Wenn man einen ME-Patienten untersucht, kann man eine Anomalie bei den Pupillen feststellen. Wenn man sie beleuchtet, ziehen sie sich zusammen, erweitern sich wieder und ziehen sich dann weiter zusammen. Weitere Anzeichen sind die Atmungsfrequenz und kalte Extremitäten. Da das Risiko für eine Osteoporose besteht, sollten die Vitamin-D-Spiegel kontrolliert werden. Es gibt kaum oder gar keine Belege für eine Pilzinfektion.

Der Behandlungsplan sollte umfassen: Belastungsmanagement, sanfte Bewegung und eine vernünftige Ernährung. B-12-Injektionen können bei kognitiven Symptomen helfen. Weitere nützliche Nahrungsergänzungsmittel sind Magnesium, L-Carnithin, CoQ10 und D-Ribose. Manchen Patienten helfen Naltrexon und Nimodipin. Bei manchen Patienten können Hormone wie Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon, Glucocorticoide und Östrogen geeignet sein. Weitere in Betracht zu ziehende Behandlungsmöglichkeiten sind Immuntherapie, antivirale Medikamente, Antibiotika, Ampligen und Anti-B-Zell-Therapie. Betablocker können bei Ängsten hilfreich sein.



Andreas Kogelnik (Kalifornien, USA) erläuterte dann Diagnose und Behandlung der ME in den USA. Er betonte, dass ME keine psychiatrische Krankheit sei. Er beschrieb die vielen Aktivitäten des Open Medicine Institute. Sie erheben Daten in großem Maßstab. Da ME eine Multisystemerkrankung ist, sind viele verschiedene Methodologien erforderlich. Für manche Patienten gibt es dreieinhalb Millionen Punktdaten. Aber um diese alle zu analysieren, wäre eine immense Zeit nötig. Er umriss dann einige der gegenwärtigen Studien. Dazu gehören:

1. Proteomik – 64 Patienten, aufgeteilt in vier Untergruppen, werden mit Autoantikörper-Assays untersucht. Es zeigt sich bereits, dass EBV eine wichtige Rolle spielt.
2. Genetik - Methylentetrahydrofolat-Reduktase (MTHFR) – bislang sind Mutationen bei ME überproportional vertreten.
3. Eine große Multicenter-Studie
4. Erstellung von Genexpressionsprofilen
5. Funktionelle Gen-Klassen
6. Studien zu Viren
7. Belastungstests
8. Pilotstudien zu Behandlung mit antiviralen Mitteln, intravenös verabreichtem Immunglobulin, Rituximab, Stoffwechselfade



Julian Blanco (Barcelona, Spanien) hat von außen einen Blick auf die ME-Forschung geworfen. Er verglich

die Anzahl der Publikationen zu HIV mit denen zu ME. Es gibt sehr viel mehr auf dem Gebiet HIV. Die Forschungsprioritäten liegen tendenziell auf anderen Gebieten wie Krebs, AIDS, neurodegenerativen Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die sozialen Probleme durch ME sind weniger sichtbar, aber es ist ein ökonomisches Problem (es gibt aber bei anderen Krankheiten mehr Daten hierzu) und es ist eine wissenschaftliche Herausforderung ohne klares Ziel. Die Situation muss sich grundlegend ändern. ME bedarf mehr Gelder, mehr sozialer Sichtbarkeit und Druck auf die politisch Verantwortlichen. Letzteren sollte man die epidemiologischen Daten und die ökonomischen Auswirkungen vor Augen führen. Die biomedizinische Forschung sollte Genomik, Proteomik, Darstellung der Zellfunktion (Fluoreszenzzytometrie), B-Zell-Funktion und Systembiologie umfassen. All das kann helfen, die komplexen Zusammenhänge aufzudecken. Es müssen gut definierte, große Studienkohorten erstellt werden. Harte klinische Arbeit ist ebenfalls nötig. Zur benötigten Logistik gehören die Speicherung von Proben, Datenmanagement und multidisziplinäre Ansätze.

In Bezug auf Behandlung sollte dem Beispiel Rituximab gefolgt werden. Es sollte keine Behandlung ohne klinische Basis erfolgen und die Behandlung sollte im Rahmen klinischer Studien stattfinden. Seine abschließenden Worte waren: „Der Dialog zwischen der Wissenschaft und der Gesellschaft ist niemals wichtiger gewesen als jetzt.“

Die Konferenz wurde von Dr. Ian Gibson geschlossen, der diese Kommentare wiederholte.

Ich muss mich bei ANZMES und Invest in ME bedanken, dass sie es mir ermöglichten, an dieser wichtigen Veranstaltung teilzunehmen.

Die Dinge entwickeln sich schnell vorwärts, und obwohl noch eine Menge Arbeit vor uns liegt, sind die neuen Forschungsrichtungen und die Wissenschaft in steigendem Maße aufregend.

Rosamund Vallings MB BS www.investinme.org

Das Original des Berichts finden Sie hier:

<http://www.investinme.eu/report.html>

Eine pdf-Version des Originalberichts finden Sie hier:

<http://www.investinme.eu/Documents/IIMEC9%20Conference%20Report.pdf>