

Anthony L. Komaroff

Die neueste CFS-Forschung

Ein Vortrag vom April 2010 bei der
Massachusetts CFIDS/ME & FM Association





Über den Autor

Anthony L. Komaroff, MD, ist Medizinprofessor an der Harvard Medical School und Chefredakteur der Harvard Health Publications, Harvard Medical School. Er ist leitender Arzt am Brigham and Woman's Hospital.

Er ist seit Jahrzehnten in der ME/CFS-Forschung tätig und bekannt für sein fundiertes Wissen und seinen ausgewogenen Standpunkt. Er ist Autor und Co-Autor zahlreicher Publikationen in der ME/CFS-Forschung, u.a. der international gültigen Forschungsdefinition des CFS, der Fukuda-Kriterien von 1994 und der jetzt im August 2010 erschienen Replikationsstudie der US-amerikanischen National Institutes of Health und der Food and Drug Administration zum dritten humanen Retrovirus XMRV und seinen Sequenzvariationen.

Inhalt

	Folie	Seite
Falldefinition des Chronic Fatigue Syndroms	2	3
Forschung zu CFS	3	4
Schweregrad des CFS - SF 36	6	5
Welche Systeme des Körpers sind gestört?	7 - 8	6
Anomalien des Gehirns	9 - 13	7 - 9
Anomalien bei körperlicher Belastung	14 - 15	9 - 10
Anomalien im Immunsystem	16 - 17	10 - 11
Anomalien im Energiestoffwechsel	18 - 19	11
Anomalien Genetik / Genexpression	20 - 21	12
Infektionen (Enteroviren, HHV6, XMRV usw.)	22 - 37	13 - 21

Impressum

Die neueste CFS-Forschung - Vortrag von Anthony L. Komaroff

Herausgeber: www.cfs-aktuell.de - Regina Clos

Übersetzung und Layout: Regina Clos

Übersetzung und Nachdruck der deutschen Ausgabe mit freundlicher Genehmigung von Prof. Anthony Komaroff und der Massachusetts CFIDS/ME & FM Association

Online-Versionen dieses Vortrags:

www.masscfids.org/news-a-events/2/221

www.masscfids.org/videofiles/Komaroff/Komaroff.html

www.masscfids.org/resource-library/3/229

Vielen Dank, Alan*. Ich erinnere mich an diesen Nachmittag bei der APA (der American Psychiatric Association), und leider spiegelte er in der Zeit in den 1980ern eine verbreitete Skepsis unter Ärzten wider, nicht nur unter Psychiatern, sondern allen Ärzten, was diese Krankheit betrifft. Ich werde jetzt ein wenig darüber sprechen, warum es damals diese Skepsis gab und warum meiner Ansicht nach die Zeit für diese Skepsis längst vorbei ist. Kann ich bitte die erste Folie haben?

*(Alan Gurwitt, Präsident der Massachusetts CFIDS/ME & FM Association)

Folie Nr. 2

organisierte Gruppe von Ärzten, darunter auch ich, aufgestellt hat. Wahrscheinlich sind die meisten von Ihnen mit ihr vertraut, aber es ist wichtig, sie nochmals herauszustellen, denn das ist es, worüber wir heute sprechen:

Schwere Erschöpfung, die über sechs Monate anhält oder immer wiederkehrt, über mindestens sechs Monate, die neu und zu einem bestimmten Zeitpunkt aufgetreten ist, die durch Ruhe nicht wesentlich gebessert wird und die zu einer beträchtlichen Verminderung der Aktivität im beruflichen und sozialen Bereich führt, und zusätzlich zu diesem Ausmaß an Erschöpfung für diesen langen Zeitraum muss die

CDC Case Definition of Chronic Fatigue Syndrome

Severe fatigue that persists or relapses for > 6 months, of new or definite onset, not substantially alleviated by rest, resulting in substantial reduction in activities;

AND four or more of the following symptoms are currently present for > 6 months:

- Impaired memory/concentration
- Sore throat
- Multi-joint pain
- Unrefreshing sleep
- Neck/axillary adenopathy
- Muscle pain
- New headaches
- Post-exertional malaise

AND does *not* have active medical condition to explain the chronic fatigue, nor any psychosis, melancholic depression, substance abuse, dementia, or anorexia nervosa/bulimia

From: Fukuda K, et al. Ann Intern Med. 1994;121:953-959

Das ist also eine Krankheit – und ich verwende immer noch den Begriff CFS, obwohl der Vorsitzende Bonnie (Bonnie Gorman, Gründer und Vorsitzender der Massachusetts CFIDS/ME & FM Association) der Meinung ist, dass dies ein schrecklicher Begriff ist, das ist eine Krankheit, die formal durch eine Krankheitsdefinition beschrieben wird, die eine von den CDC (Centers for Disease Control and Prevention)

Person vier oder mehr der folgenden Symptome aufweisen, die ebenfalls die überwiegende Zeit in den vergangenen Monaten vorhanden waren: Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Halsschmerzen, Schmerzen in mehreren Gelenken, nicht erholsamer Schlaf, geschwollene Lymphknoten im Hals- oder Achselbereich, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen eines neuen Typs oder Schweregrads und eine

Krankheit innerhalb der Krankheit, die sogenannte post-exertional malaise, die Zustandsverschlechterung nach Belastung, und dann darf die Person schließlich, um der Krankheitsdefinition zu entsprechen, keine andere akut vorhandene organische Erkrankung haben, die die chronische Erschöpfung erklären könnte oder eine Psychose, eine melancholische Depression, Demenz, eine Essstörung oder Drogenmissbrauch.

Obwohl Erschöpfung eine sehr verbreitete Beschwerde und eines der zehn häufigsten Probleme ist, das die Leute zu den Ärzten treibt, entspricht am Ende nur ein sehr kleiner Teil der Menschen, die wegen ständiger Müdigkeit und Energiemangel ärztliche Hilfe suchen, tatsächlich der Falldefinition des CFS.

Folie Nr. 3

Chronic Fatigue Syndrome Research

- Over 5,000 scientific articles published, over 300 in the most prestigious journals
- 8 international research conferences, the last of which had over 160 scientific presentations

In der Zeit damals, als das Treffen bei der American Psychiatric Association stattfand, war praktisch nichts bekannt über diese Krankheit. Deshalb gab es für die Skeptiker kaum Informationen, die ihre Skepsis entweder hätten stützen oder widerlegen können. Aber seit dieser Zeit hat es enorm viel Forschung gegeben. Trotzdem ist es denjenigen unter uns, die die Krankheit zu erforschen und zu behandeln versuchen, bisher nicht gelungen, diese Krankheit vollständig zu verstehen oder zu heilen.

Und für einige von Ihnen bedeutet das, dass all die wissenschaftliche Arbeit, die ich jetzt diskutieren werde, es tatsächlich noch nicht geschafft hat, Ihnen zu helfen. Aber trotzdem ... jede organische Krankheit wird am Ende durch einen wissenschaftlichen Prozess gelöst, und dieser Prozess dauert ausnahmslos viele Jahre, weil keiner von uns ein Genie ist. In den vergangenen 20 Jahren sind mehr als 5000 wissenschaftliche Studien über CFS veröffentlicht worden, über 300 davon in den weltweit angesehen-

sten medizinischen Fachzeitschriften. Es hat acht internationale Forschungskonferenzen gegeben, und bei der letzten im vergangenen März 2009 (der Konferenz der International Association for CFS/ME – IACFS/ME) gab es mehr als 160 wissenschaftliche Präsentationen von Menschen rund um den Globus, Wissenschaftlern und Ärzten aus der ganzen Welt.

Folie Nr. 4

Severity of CFS

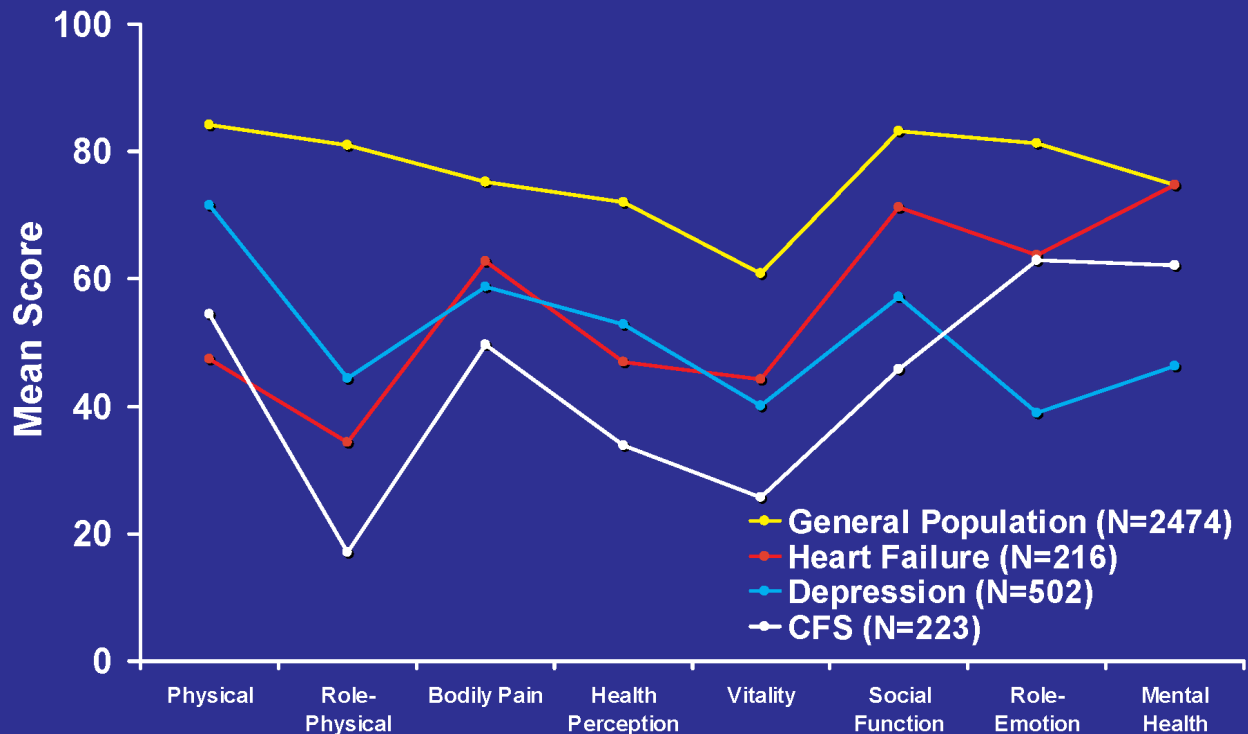
Ich werde mich heute hauptsächlich auf Dinge konzentrieren, die neu entdeckt wurden, seitdem ich hier vor ungefähr zehn Jahren das letzte Mal einen Vortrag gehalten habe. Ich gehe zurück auf die späten 1980er Jahre. Wenn ich mich recht erinnere, war das das erste Mal, dass ich hier sprach, und ich werde gleich noch mal auf etwas zurückkommen, was ich damals hier in meiner allerersten Rede vor dieser Gruppe sagte.

Folie Nr. 5 (siehe nächste Seite)

Lassen Sie uns zuerst über die Schwere der Erschöpfung bei dieser Krankheit sprechen. Es gibt jetzt eine Reihe von Skalen oder Instrumentarien, mit denen man messen kann, wie schwer die Funktionsfähigkeit von Menschen mit welcher Krankheit auch immer beeinträchtigt ist. Das beste dieser Instrumentarien – der sogenannte SF 36 – wurde bei einer großen Anzahl von Menschen eingesetzt, ungefähr vor 10 Jahren, bei Leuten aus der Allgemeinbevölkerung, Patienten mit Herzversagen, Patienten mit Depression und Patienten mit dieser Krankheit.

Dieses Instrumentarium bietet acht verschiedene Kategorien, und die sehen Sie hier in diesen acht verschiedenen Säulen. Je höher eine Punktzahl, desto besser ist die Funktionstüchtigkeit in dem entsprechenden Bereich. Wie Sie sehen können, entspricht diese Linie der Funktionsfähigkeit von gesunden Menschen in der Allgemeinbevölkerung. Die rote Linie repräsentiert Menschen mit Herzversagen, deren funktioneller Status in allen Bereichen bis auf den einen hier unterhalb der Gruppe der Gesunden liegt. Patienten mit majorer Depression sind mit der blauen Linie dargestellt, und ihre Werte sind in meh-

SF36 Health Status Subscale Scores: CFS vs. Comparison Groups



Source: Komaroff AL....Ware JE, Bates DW. Amer J Med 1996; 101:281

renen Bereichen niedriger als die der Patienten mit Herzversagen, außer in einem Bereich. Aber Patienten mit Chronic Fatigue Syndrome haben tatsächlich eine niedrigere funktionelle Kapazität als Patienten mit Herzversagen. Das ist unsere eigene Studie, aber sie ist inzwischen von vielen Forschergruppen auf der ganzen Welt repliziert worden.

Umfrage schätzte die jährlichen Gesamtkosten für die USA durch Produktivitätsverluste durch diese Krankheit – nicht eingeschlossen die medizinischen Kosten für Behandlung, also nur die Kosten durch den Produktivitätsverlust von Menschen, die nicht oder nicht mehr Vollzeit arbeiten können – auf 9,1

Folie Nr. 6

Im Ergebnis schadet diese Krankheit der Gesellschaft, der Gesellschaft im allgemeinen, weit über die unmittelbar Betroffenen und ihre Familien hinaus. Eine Umfrage, die von den CDC unter einer großen Anzahl von Patienten mit dieser Krankheit durchgeführt wurde, kam zu dem Ergebnis, dass es einen 37%igen Abfall in der Produktivität gibt, in der Fähigkeit, im Haushalt etwas zu tun, und eine noch größere Verminderung der Fähigkeit, im Erwerbsleben mitzuhalten, und die

Lost Productivity from CFS: CDC Analysis

Survey of 56,000 persons contacted by random-digit dialing:

- 37% decline in household productivity
- 54% reduction in labor force productivity
- Total cost to United States each year from productivity losses caused by CFS: \$9.1 billion

Reynolds KJ. BMC Cost Effect Res Alloc 2004;2:4.

Milliarden Dollar. Das war zu der Zeit, als die Studie durchgeführt wurde, mehr als der Endgewinn des größten Unternehmens der Welt, Walmart.

Das ist also eine Menge Geld und somit ein großer Produktivitätsverlust, der auch denjenigen zu denken geben sollte, die Krankheiten nur deswegen bekämpfen wollen, weil sie der Gesellschaft finanziell schaden. Diese Zahl sollte die Aufmerksamkeit der Menschen auf sich ziehen, und sie tut es auch.

Folie Nr. 7

Wie ich bereits sagte, ist dies eine Krankheit, die bis zum heutigen Tag immer noch durch eine Reihe von Symptomen definiert ist, und jeder kann sagen, er habe Symptome, jeder kann sagen, er habe alle Symptome dieser Falldefinition. Die Frage also, die

Is Chronic Fatigue Syndrome Real?

- Are there objective biological markers that are abnormal in CFS?
- Do we understand how CFS symptoms are caused?

viele Ärzte von Beginn dieser Falldefinition an gestellt haben, ist, ob es irgendwelche objektiven Belege für Vorgänge im Körper dieser Patienten gibt, die anomal sind und die sich von denen bei gesunden Personen unterscheiden, bei Personen mit einer Depression oder bei Personen mit anderen Krankheiten, die Erschöpfung verursachen, wie etwa Multiple Sklerose oder Lupus.

Gibt es also objektive biologische Marker, die bei diesen Patienten vorliegen, die subjektiv behaupten, sie hätten alle diese Symptome? Das war die Frage auf der wissenschaftlichen Ebene, und aus meiner Sicht war die Skepsis angebracht, bevor diese Frage nicht beantwortet war, weil man bei einer Krankheit mit einer biologischen Grundlage davon ausgehen kann, dass man die biologischen Anomalien auch messen kann.

Die andere Frage ist, ob wir verstehen, was diese Symptome verursacht, und ich denke, meine Antwort darauf ist ein absolutes Ja, diese Kontroverse ist vor-

bei. Verstehen wir auch, wie diese Symptome genau entstehen, wie die zugrundeliegende Biologie dieser Krankheit aussieht, die zu diesen Symptomen führt? Nein, ich denke, das verstehen wir noch nicht.

Folie Nr. 8

How Is The Body Affected by CFS?

- Brain (central nervous system)
- Autonomic nervous system
- Immune system
- Energy metabolism/mitochondria
- Genetic studies
- Infectious agents

Es gibt objektive biologische Vorgänge, die bei Menschen mit CFS anomal verlaufen – welche sind das, oder welche Teile des Körpers betreffen sie? Sie betreffen mit Sicherheit das Gehirn, das zentrale Nervensystem, das autonome Nervensystem, das im Gehirn entspringt und sich dann über die Nerven im gesamten Körper verbreitet, um die vitalen Funktionen des Körpers zu steuern, die Körpertemperatur, die Pulsrate, die Atemfrequenz usw., das Immunsystem, es betrifft den Energiestoffwechsel und die Mitochondrien, welches die kleinen Organellen in jeder Zelle sind, die die Energie für sie produzieren. Es gibt genetische Studien, die die genetischen Unterschiede belegen, die ich später zusammenfassen werde, und dann gibt es schließlich den Zusammenhang zwischen Infektionserregern und dieser Krankheit.

Folie Nr. 9

The Brain in CFS

Schauen wir uns zuerst das Gehirn an. Meiner Meinung nach ist dies inzwischen durch viele Studien gut belegt. Ich werde in den nächsten Minuten sehr häufig sagen: von vielen Studien gut belegt. Was will ich damit sagen? Was ich nicht sagen will ist, dass jede einzelne Studie in der medizinischen Literatur zum gleichen Schluss kommt. Ich meine, es gibt durchaus

Unterschiede in der Literatur bezüglich dieser Frage, so wie das in der Medizin bei fast allen Fragen der Fall ist, wie Sie wissen. Sollten Frauen zwischen 40 und 50 jedes Jahr eine Mammographie machen lassen – gibt es hier unterschiedliche Meinungen? Sie können wetten, dass dies der Fall ist, und es gibt Hunderte anderer Kontroversen dieser Art. Aber wenn ich sage, es ist gut belegt, dann meine ich folgendes: wenn Sie sich alle Studien ansehen, die veröffentlicht sind und sich fragen, ob es ein Übergewicht an Belegen gibt, kommt die Mehrzahl der Studien mit der Mehrzahl der Patienten zu dem Schluss, dass es eine Anomalie gibt. Die überwältigende Antwort ist somit: ja.

Folie Nr. 10

Evidence of Brain Involvement in CFS

- **Neuroendocrine dysfunction:** Impairment of multiple limbic-hypothalamic-pituitary axes (involving cortisol, prolactin, & growth hormone) and serotonin (5-HT) system
- **Cognition:** Impairments in information processing speed, memory and attention — not explained by concomitant psychiatric disorders
- **Autonomic dysfunction:** Impaired sympathetic and parasympathetic function, 30-80%
- **MRI:** Punctate areas of high signal in white matter
- **SPECT:** Areas of reduced signal
- **EEG abnormalities:** ↑ sharp/spike waves, distinctive spectral coherence pattern

Das neuro-endokrine System, der Teil des Gehirns, der die Drüsen an anderen Stellen im Körper steuert, die Hormone produzieren, ist beeinträchtigt. Das Denken ist beeinträchtigt. Das autonome Nervensystem ist beeinträchtigt. Studien, bei denen man das Gehirn mit MRT untersucht hat, also einem Verfahren, mit dem man die Anatomie des Gehirns sichtbar machen kann, zeigen Anomalien. Ein anderes bildgebendes Verfahren, mit dem man sich das Gehirn ansehen kann, das sogenannte SPECT-Verfahren, zeigt Anomalien, und obwohl es hier weniger Studien gibt, gibt es mehrere – einschließlich einer, über die ich Ihnen gleich berichte, die wir gerade für

die Veröffentlichung fertig machen –, die zeigen, dass es Anomalien bei den Gehirnwellen oder EEG-Anomalien gibt.

Es gibt also eine Menge von Belegen, die mit verschiedenen Techniken zur Untersuchung des Gehirns ermittelt wurden, die zeigen, dass es da Unterschiede gibt. Nichtsdestotrotz zeigt keines dieser Verfahren eine Erkrankung des Gehirns, die bleibend oder progressiv schlechter wird, sie zeigen typischerweise Anomalien, die kommen und gehen, was sehr stark an die schwankende Natur der Symptome dieser Krankheit erinnert. Ich spreche also nicht von Störungen des Gehirns, die dauerhaft sind oder progressiv schlechter werden. Ich spreche über

Anomalien des Gehirns, die kommen und gehen, aber sie unterscheiden eindeutig Patienten mit CFS von gesunden Personen, von Personen mit einer Depression und von Personen mit anderen Krankheiten, die mit Erschöpfung einhergehen.

Folie Nr. 11 (nächste Seite)

Hier ist eine dieser Studien. Die Einzelheiten sind nicht so wichtig, aber das ist eine Studie über die Gehirn- und Rückenmarks-

flüssigkeit, die man bei einer Lumbalpunktion gewinnt, also die Flüssigkeit, die das Gehirn umgibt und in der man sehen kann, was im Gehirn passiert, und man kann messen, was sich in dieser Gehirnflüssigkeit befindet. Wenn man nach Proteinen sucht, dann ist die beste in der Wissenschaft bekannte Technik die Massenspektroskopie. Wenn man diese Technik anwendet, dann findet man bei einem Drittel bis zur Hälfte der CFS-Patienten eine Kerngruppe an Proteinen im Gehirn, die man bei keinem Gesunden findet. Das sind statistisch hoch signifikante Unterschiede. Und was diese Moleküle und andere, die ich Ihnen aus Platzgründen nicht gezeigt habe, besagen, ist, dass es im Gehirn geringgradige

Proteomic Markers in Spinal Fluid

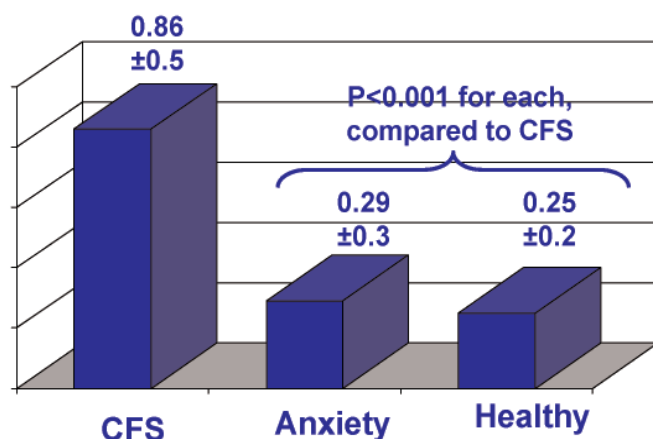
	CFS N=10	Healthy N=10	P-Value	Function
α 2-macroglobulin	36%	0%	0.01	Protease
Orosomucoid	36%	0%	0.01	Protease
Pigment epith.- derived factor	45%	0%	0.005	Anti- oxidant
Keratin 16	45%	0%	0.005	Meningeal inflamm.
BEHAB	36%	0%	0.06	Structural repair

Baraniuk JN, et al. BMC Neurology 2005;5:1-19

Entzündungsprozesse gibt. Im Gehirn ist irgendetwas vorhanden, was das Immunsystem nicht mag, was es dort nicht haben will und was es deshalb loswerden will. Und das spiegelt sich in diesen Proteinen im Gehirnwasser wider.

Folie Nr. 12

Lactate in Spinal Fluid in CFS: In vivo Proton MR Spectroscopy



Mathew SJ, et al. NMR Biomed 2008 (DOI 10.1002/nbm.1315)

Hier eine weitere Untersuchung der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit, und es wurde ebenfalls der Goldstandard verwendet, den kein Wissenschaftler bestreiten würde, – eine Messung der Milchsäure in

der Gehirn- und Rückenmarksflüssigkeit. Hier sehen Sie eine Patientengruppe mit Angsterkrankungen, hier eine gesunde Kontrollgruppe und hier sind die Werte der Patienten mit CFS, zwei- oder dreimal so hoch wie bei den beiden Vergleichsgruppen. Was den Anstieg der Milchsäure in jeglicher Körperflüssigkeit verursacht – in diesem Fall der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit –, ist eine Störung des Energiestoffwechsels in den Zellen des Gehirns.

Folie Nr. 13 (nächste Seite)

Hier sehen Sie die Gehirnwellen-Studie, die EEG-Studie, von der ich eben sprach. Es gibt viele verschiedene Möglichkeiten, sich die Gehirnwellen anzusehen. Die wahrscheinlich hochentwickeltste ist die spektrale Kohärenzanalyse, denn dazu braucht man aufwändige Computerberechnungen. Es ist ziemlich schwierig zu erklären, wie diese Technik funktioniert, aber ganz grundlegend – was man damit messen kann, ist eine Störung im Gehirn, die die Kommunikation der verschiedenen Teile des Gehirns untereinander betrifft.

Bei Gesunden kann man zeigen, dass ein Neuron hier drüben zur gleichen Zeit feuert wie eines dort drüben. Das ist kohärentes Feuern. Aber wenn man eine Inkohärenz zwischen den Neuronen sieht, wenn ein Neuron feuert und ein anderes, was zur gleichen Zeit feuern sollte, das aber nicht tut, wenn man eine solche Inkohärenz sieht, dann hat man ein Muster von spektraler

Kohärenz, das unverwechselbar ist. Das ist wie ein Fingerabdruck der elektrischen Aktivität im Gehirn.

Indem wir diese Technik eingesetzt haben – und wir sind gerade dabei, diese Studie für eine Publikation

EEG: Spectral Coherence Studies

Group	Classified Accurately	# Subjects
CFS-Unmedicated	89.4%	47
CFS-Medicated	73.9%	23
Healthy controls	87.4%	390
Depressed controls	100.0%	24
Putative "CFS"	46.6%	148

Duffy FH, et al. Presented IACFS/ME Int. Conf, March 2009

einzureichen –, konnten wir zeigen, dass CFS-Patienten mit einer fast 90%igen Genauigkeit exakt diagnostiziert werden können, wenn sie keine Medikamente einnehmen. Wenn dagegen weiterhin Medikamente eingenommen werden, konnte man sie mit dieser Technik nicht so genau identifizieren. Wir haben jeden gefragt, ob er/sie vielleicht alle Medikamente absetzen könnte, die eine Auswirkung auf das Gehirn haben, aber manche sagten, ich kann das einfach nicht, weil ich weiß, was dann passiert, ich habe das schon mal gemacht, ich habe es probiert, das Medikament abzusetzen, aber ich fühle mich danach sofort einfach schrecklich. Es ist also möglich, dass diese Medikation die Inkohärenz in einer Weise beeinflusst, dass sie fast wieder beseitigt war, und natürlich ging es den Patienten dann besser.

Diese Technik hat die gesunden Kontrollpersonen ganz genau klassifiziert und sie hat mit absoluter Genauigkeit Menschen mit einer Depression klassifiziert. Das ist also eine Technik, die eingesetzt werden könnte, um bei der Diagnose zu helfen, aber ich denke, das muss noch von anderen Labors und an anderen Patientengruppen überprüft werden, bevor man es als diagnostischen Test empfehlen kann.

Folie Nr. 14

Hier ist eine weitere Studie, auch im letzten halben Jahr veröffentlicht. Das Ergebnis ist wirklich ziemlich dramatisch für jeden von Ihnen, der unter dem leidet, was ich vorhin erwähnte, nämlich der post-exertional Malaise. Das ist die Zustandsverschlechterung nach

Belastung, einem entscheidenden Merkmal des CFS. Menschen mit dieser Krankheit waren im großen und ganzen körperlich sehr stark und dynamisch, bevor sie krank wurden, dynamischer und sportlicher als die meisten ihrer Zeitgenossen. Seit dem Beginn ihrer Erkrankung mag leichte körperliche Betätigung wie etwa an einem Herbstnachmittag eine viertel Stunde lang die Blätter aufsammeln oder eine Runde um den Block gehen, durchaus anregend sein, während sie das tun, aber innerhalb von 12 bis 24

Stunden danach müssen sie den Preis dafür bezahlen, und sie fühlen sich, als seien sie von einem Laster überfahren worden.

Diese Zustandsverschlechterung nach Belastung ist sehr charakteristisch für diese Krankheit, aber wir waren bislang nicht wirklich in der Lage zu erklären, wie es dazu kommt oder irgendwelche objektiven Belege dafür zu finden, dass bei CFS-Patienten etwas anders ist, wenn sie sich körperlich betätigt haben.

Folie Nr. 14

Molecular Sensors of Fatigue & Pain

- Ion channel receptors
- Adrenalin receptors
- Immune system molecules

Alan Light, et al J Pain 2009;10:1099

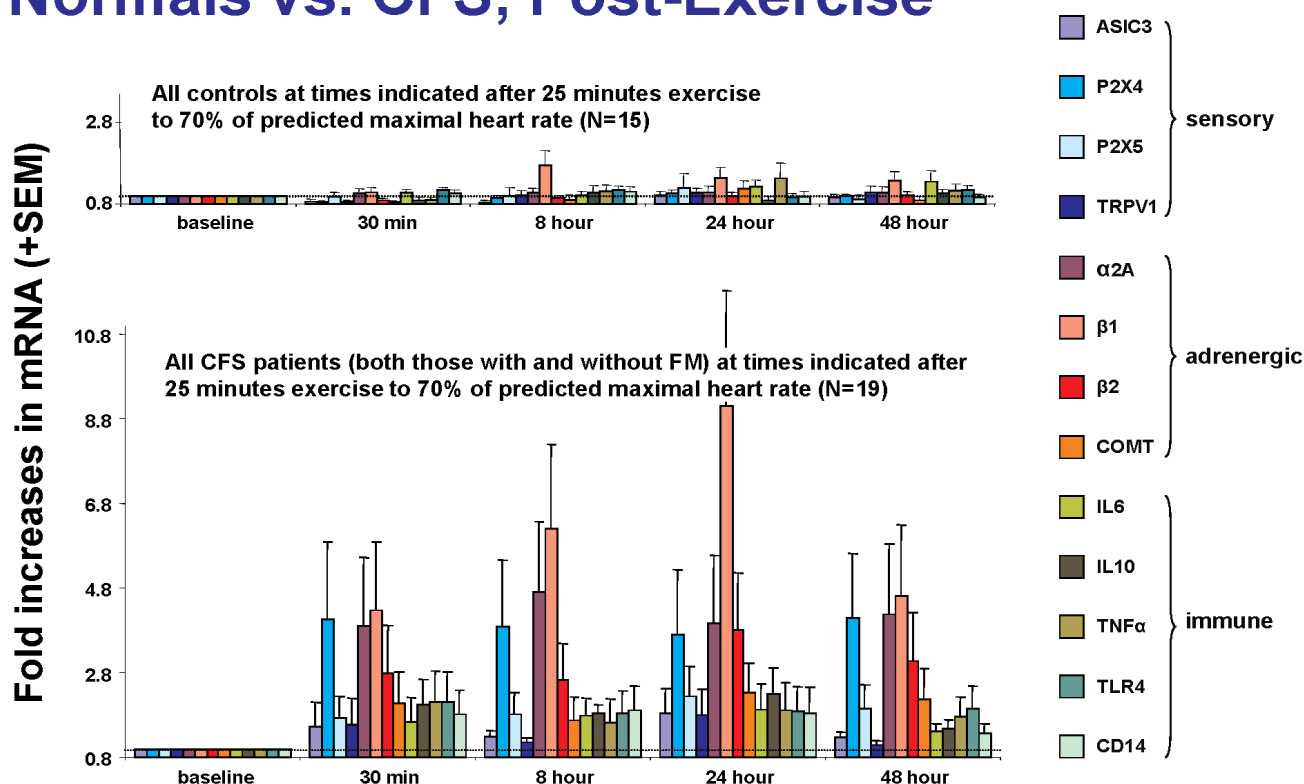
Alan Light und sein Team von der Universität in Utah haben sich gesagt, wenn körperliche Belastung das Ausmaß an Erschöpfung und Schmerzen beeinflusst, dann lasst uns nach den Molekülen schauen, von denen wir wissen, dass sie an der Empfindung von Schmerz und Erschöpfung sowohl beim Menschen

als auch beim Tier beteiligt sind, und diese Moleküle kann man vor der körperlichen Belastung messen und zu verschiedenen Zeitpunkten danach.

biologische Beweise dafür, dass bei CFS-Patienten etwas ganz anders ist als bei Gesunden, und das dies die Unterschiede erklären könnte.

Folie Nr. 15

Fatigue & Pain Sensing Molecules: Normals vs. CFS, Post-Exercise



Alan Light, et al. *J Pain* 2009;10:1099

Dies hier sind also die Moleküle, und jedes Molekül ist mit einer bestimmte Farbe markiert. Die Einzelheiten sind nicht wichtig, aber – nächste Folie, bitte – hier können Sie sehen, was bei gesunden Personen passiert, die man systematischer Belastung unterzieht, an einem Fahrradergometer, das hier sind ihre Werte für die Moleküle vor Beginn der Belastung und dann 30 Minuten später, acht Stunden, 24 Stunden und 48 Stunden nach Beendigung der Belastung. Wie Sie sehen können, steigen bei gesunden Menschen nur wenige Moleküle acht und 48 Stunden nach der Belastung an.

Nun, was passiert bei Menschen mit CFS? Also, manchmal ist ein Bild mehr wert als Tausend Worte, und das hier, glaube ich, sagt uns... es sagt uns nicht, welches dieser Moleküle tatsächlich für dieses Gefühl, von einem Laster überfahren worden zu sein, verantwortlich ist, aber es liefert uns ganz sicher objektive

Folie Nr. 16

The Immune System in CFS

Was ist mit dem Immunsystem los? Das hier ist eine ältere Arbeit. Ich hatte das bereits beim letzten Mal, als ich hier bei Ihrer Organisation eine Rede hielt, zusammengefasst, aber lassen Sie es mich nochmals zusammenfassen.

Bei Patienten mit CFS gibt es eine erhöhte Anzahl einer bestimmten Art weißer Blutzellen, die normalerweise Viren angreifen. Sie können diese Zellen messen über Moleküle, die sich auf der Oberfläche dieser Zellen befinden, und die Zahlen dafür sind bei Patienten mit CFS viel höher.

Eine andere Sorte weißer Blutzellen, die Natürlichen Killerzellen, funktionieren bei Menschen mit dieser Krankheit nicht normal. Das könnte ein bedeutender

Immunological Abnormalities in CFS

- **CD8 + "cytotoxic" T cells bearing activation antigens (CD38 +, HLA-DR)**

Landay AL., Levy JA. Lancet 1991; 338:702.

Barker E, Landay AL, Levy JA. Clin Infect Dis 1994;18:S136

- **Poorly functioning natural killer (NK) cells**

Caligiuri M., Komaroff AL., Ritz J. J Immunol 1987; 139:3306.

Klimas NG, et al. J Clin Microbiol 1990; 28:1403.

Herberman R, et al. Clin Immunol Immunopathol 1993; 69:253.

- **Upregulation of the 2,5A system**

Suhadolnik RJ, et al. Clin Infect Dis 1994; 18:S96

De Meirleir K, et al. Am J Med 2000; 108:99-105

- **Increased production of pro-inflammatory cytokines**

Patarca R. Ann NY Acad Sci 2001;933:185-200.

Moss RB, et al. J Clin Immunol 1999;19:314.

Kerr JR, et al. J Gen Virol 2001;82:3011.

Faktor sein, weil diese Zellen sehr wichtig für die Bekämpfung und Eindämmung viraler Infektionen sind, genauso wie die Zellen, die ich eben beschrieb. Und schließlich gibt es ein System innerhalb der weißen Blutzellen, das immer dann reagiert, wenn es von einem Virus angegriffen wird. Dieses System wird als 2,5-A-System bezeichnet, und Sie können sehen, ob dieses System angeschaltet ist, als ob es gegen eine virale Infektion kämpft. Und es ist angeschaltet bei Menschen mit dieser Krankheit, sehr viel stärker als bei gesunden Kontrollpersonen, und es gibt bestimmte anormale Moleküle, die von diesem System produziert werden, die man bei CFS-Patienten findet, aber nicht bei anderen Personen.

Und dann schließlich die pro-inflammatorischen Zytokine. Ich werde darauf nicht viel Zeit verwenden, aber im Prinzip ist es so, dass, wenn Sie eine Grippe bekommen wie sie wahrscheinlich jeder hier im Raum schon einmal hatte, dann fühlen Sie sich einige Tage ganz schrecklich schlecht. Und der Grund dafür, dass Sie sich schlecht fühlen, ist eigentlich nicht das Virus, das in Ihren Körper eingedrungen ist, sondern der der Angriff Ihres Immunsystems gegen das Virus. Das Immunsystem koordiniert seinen Angriff über bestimmte Zellen, die Moleküle ausschütten, die sogenannten Zytokine, die anderen Zellen vermitteln, was sie zu tun haben. Sie sind der Code, den die Generäle benutzen, um mit den Obersten zu sprechen, und den die Obersten benutzen, um mit den Soldaten zu spre-

chen. Diese Zytokine werden im Verlauf einer Grippe im Gehirn ausgeschüttet, und sie sind der Grund, warum sich die Menschen krank fühlen. Diese Zytokine sind bei Menschen mit dieser Krankheit abnorm erhöht.

Folie Nr. 18

Der Energiestoffwechsel. Bei einem der internationalen wissenschaftlichen Symposien vor ungefähr zehn Jahren hat eine Forschergruppe aus Australien eine Theorie präsentiert, nach der bei dieser Krankheit das

Problem vielleicht sei, dass die Zellen nicht genügend Energie produzieren, denn die betroffenen Menschen fühlen sich ja insgesamt so, als ob sie nicht genügend Energie bekämen. Und ich war einer der Zuhörer im Raum, der sagte, das ist einfach zu simpel, wissen Sie,

Energy Metabolism in CFS

wäre es nicht schön, wenn es so einfach wäre? Aber ich kann das nicht wirklich glauben. Also, da habe ich falsch gelegen. Aus meiner Sicht gibt es inzwischen mehr als genug Beweise in vielen Studien aus der ganzen Welt dafür, dass der Energiestoffwechsel in den Zellen, d.h. die Moleküle, die Ihren Zellen die nötige Energie verschaffen, bei dieser Krankheit beeinträchtigt sind. Bis jetzt weiß noch niemand, welche Faktoren den Energiestoffwechsel in den Zellen negativ beeinflussen, aber eine sehr wohl bekannte Ursache ist eine virale Infektion.

Folie Nr. 19

The Energy Metabolism Hypothesis

If the organism experiences a lack of energy, perhaps there is a defect in energy metabolism at the cellular level.

Folie Nr. 20

Gibt es eine genetische Komponente bei dieser Krankheit? Ich glaube, die Antwort darauf lautet: fast sicher ja. Es gibt bestimmte Moleküle, für die es einen genetischen Zusammenhang gibt, die sogenannten Histokompatibilitätsantigene, die man mit steigender Häufigkeit oder Prävalenz bei dieser Krankheit findet. Zwillingsstudien, die von meiner früheren Kollegin Dr. Debora Buchwald in Seattle durchgeführt worden sind, haben gezeigt, dass es bei eineiigen Zwillingen eine etwa 51%ige Vererbbarkeit bei dieser Krankheit gibt, d.h. sie bekommen die Krankheit mit sehr viel

Die Zellen in Ihrem Magen, die Magensäure produzieren, haben die gleichen Gene in sich wie die Zellen auf Ihrer Netzhaut, die lichtempfindlich sind, und wenn Sie die zwei Zellen nehmen und unter dem Mikroskop betrachten würden, dann würden sie vollkommen anders aussehen. Sie sind also offensichtlich ganz verschieden, und Sie würden nicht wollen, dass die Zellen in ihrem Augenhintergrund Säure produzieren und Sie würden es wahrscheinlich auch nicht für sehr sinnvoll halten, wenn die Zellen in Ihrem Magen Licht sehen könnten.

Was die Zellen unterscheidet ist, dass die Zellen im Auge andere Gene an- und abgeschaltet haben als die Zellen im Magen, und deshalb sind sie so unterschiedlich. Das ist etwas, was wir theoretisch seit 50 Jahren wissen, aber erst in den letzten zehn Jahren haben wir wirklich die Technik, um bestimmen zu können, dass in weißen Blutzellen oder auch anderen Zellen, aber in Blutzellen von Menschen mit CFS andere Gene an- und abgeschaltet sind, als in den Zellen gesunder Personen oder in den Zellen von Personen mit einer Depression oder anderen Krankheiten. Jetzt können wir diese Frage beantworten, und die Antwort ist ja.

Genetic Component to CFS

- **Significantly increased prevalence of DR4, DR3 and DQ3¹ (RR 4-6)**
- **Significantly increased DQ1 (RR 3.2)²**
- **Twin studies show heritability estimate of 51%³**
- **Neuroendocrine gene variants (*TPH2*, *COMT*, *NR3C1*) associated with CFS⁴**

¹Keller RH, et al. *Clin Infect Dis* 1994;18:S154

²Schacterle R, et al. *JCFS* 2003;11:33.

³Buchwald D, et al. *Psychosom Med* 2001;63:936

⁴Goertzel BN, et al. *Pharmacogenomics* 2006;7:429.

höherer Wahrscheinlichkeit als zweieiige Zwillinge. Neuroendokrine Genvariationen – gibt es Gene, die von Geburt an einfach unterschiedlich ausgeprägt sind, die wir erben, die anders gebaut sind, als die Versionen des Gens, die man bei den meisten Menschen findet? Es scheint ein paar von den CDC durchgeführte Studien zu geben, nach denen die Gene unterschiedlich aufgebaut sind.

Folie Nr. 21

Aber eine wahrscheinlich nützlichere und informativere Art von Studie ist nicht eine über den Aufbau der Gene, sondern darüber, wie und welche Gene in den Zellen angeschaltet sind. Jede Zelle Ihres Körpers trägt genau den gleichen Satz an Genen in sich.

Gene Expression Studies in CFS

Using nucleic acid microarray analysis, the CDC and a team from Southampton University in U.K. compare genes that are activated in patients with CFS and in healthy controls

Find genes encoding proteins involved in immune activation, energy metabolism, and neuro-hormones involved in the stress response are activated more often in patients with CFS.

Whistler T, et al. *J Trans Med* 2003;1:1-8

Powell R, et al. *Clin Exp Allerg* 2003;33:1450-6.

Kaushik N, et al. *J Clin Pathol* 2005;58:826-32.

Kerr JR, et al. *J Clin Pathol* 2008;61:730-9.

Folie Nr. 21

Gene, die verbunden sind mit der Aktivierung des Immunsystems, dem Energiestoffwechsel, den Neurohormonen, die an der Stressreaktion beteiligt sind – viele Studien aus unterschiedlichen Laboren zeigen, dass sie bei Patienten mit dieser Krankheit häufiger aktiviert sind. Warum diese Gene angeschaltet sind, wissen wir noch nicht. Aber zumindest ist es noch eine weitere objektive Anomalie bei Menschen mit dieser Krankheit, die sie von gesunden Personen unterscheidet.

Folie Nr. 22

Infections in CFS

Was ist mit Infektionen? Lassen Sie mich mit ein paar generellen Bemerkungen über Infektionen als solche beginnen. Die meisten Infektionen, die wir als Menschen haben – nehmen Sie zum Beispiel die Grippe –, sind Infektionen, die kommen und gehen. Ein Virus oder Bakterium dringt in Ihren Körper ein, das Immunsystem reagiert darauf, wir sind eine Weile krank, aber nachdem das Immunsystem die Schlacht gewonnen hat – was es fast immer tut –, ist das Virus oder Bakterium, das in Ihren Körper eingedrungen ist, vollkommen ausgeremmt, es ist verschwunden. Das ist der normale Verlauf einer Infektion.

Folie Nr. 23

Infection: Temporary vs. Permanent

- Most infections come and go—for example, the common cold
- Some infections come and stay: the immune system can never eradicate them completely, although it can keep them suppressed most of the time, with occasional flare-ups—for example, cold sores caused by *Herpes simplex virus*

Wir Menschen haben jedoch alle auch eine ganze Reihe von permanenten Infektionen in uns. Wir haben Bakterien, die im Darm leben. In Ihrem Darm gibt es mehr Bakterien, als es Zellen in Ihrem Körper gibt. Die Belege dafür, dass diese Bakterien eine sehr wichtige Rolle bei vielen verschiedenen Krankheiten spielen könnten, werden immer mehr. Das ist alles, was ich hier darüber sagen will.

Manche Infektionen kommen und bleiben. Ein gutes Beispiel dafür sind Infektionen mit Herpesviren. Diejenigen unter Ihnen, die schon einmal Herpesbläschen im Gesicht oder an anderen Körperstellen hatten, wissen, dass dies Beschwerden sind, die kommen und gehen. Aber was kommt, ist die Beschwerde, was geht ist die Beschwerde, aber das Virus, das sie verursacht, geht niemals weg. Wenn Sie einmal mit dem Virus infiziert sind, dann bleibt das für den Rest Ihres Lebens in Ihrem Körper. Es ist nicht möglich, dass Ihr Immunsystem Herpesvirus-Infektionen beseitigen kann. Also, einmal infiziert, immer infiziert.

Der Unterschied ist, dass bei den meisten Menschen diese Virusinfektion, auch wenn sie permanent ist, ruhig gestellt bleibt, vom Immunsystem unterdrückt wird, so dass Sie zwar die Infektion haben – viele Menschen haben Herpesviren, aber sie bekommen niemals oder nur dann und wann Lippenbläschen. Das Virus ist aber immer noch da. Das gleiche gilt für andere Arten von Viren wie etwa Retroviren. Wenn Sie einmal damit infiziert sind, dann gibt es keine

Möglichkeit, dass das Immunsystem diese Viren komplett ausmerzt. Das Beste, was es tun kann ist, die Viren zu unterdrücken. Das ist ein sehr wichtiges Konzept, und ich glaube, das trifft bei CFS zu.

Folie Nr. 24

Eine andere wichtige Sache, die man sich bei Infektionen und den dadurch verursachten Krankheiten klar machen muss, ist, dass viele Syndrome von zahlrei-

Infections and Syndromes: More Than One Microbe

- Many infectious syndromes can be caused by multiple different microbes
- Some diseases may require the interaction of more than one microbe

chen unterschiedlichen Mikroben verursacht werden können. So kann beispielsweise die gewöhnliche Grippe von sprichwörtlich Hunderten verschiedener Viren verursacht werden. Wenn Sie mit einer gewöhnlichen Grippe zum Arzt gehen, dann ist es unmöglich für den Arzt, Ihnen zu sagen, welcher der Hunderte von Viren, die eine Grippe verursachen können, das jetzt bei Ihnen getan hat. Wir haben Techniken, um einige dieser Viren zu identifizieren, aber wir setzen sie nicht ein, weil es nicht wichtig ist, welches Virus es ist, denn die Grippe geht sowieso vorbei.

Hepatitis kann ebenfalls von einer Gruppe verschiedener Viren verursacht werden. Also, viele Syndrome können von zahlreichen unterschiedlichen Mikroben verursacht werden, und ich denke, das wird sich auch für CFS herausstellen. Manche Krankheiten treten nicht auf, wenn nur ein Infektionserreger in den Körper eindringt, manche Krankheiten bedürfen mehrerer Infektionserreger im Körper, die miteinander kooperieren müssen, um Sie krank zu machen. Das ist ein weiteres wichtiges Konzept.

Viruses and CFS: Mass CFIDS Talk, 1989

- Infectious agents probably can trigger and perpetuate CFS
- The agents cannot be fully eradicated by the immune system
- There is evidence that CFS can follow a new infection
- It is possible that in CFS different infectious agents interact to cause symptoms

Als ich das erste Mal bei Ihnen einen Vortrag hielt, das war glaube ich im Jahr 1988, habe ich Folgendes gesagt: Infektionserreger können wahrscheinlich das CFS auslösen und unterhalten, nicht notwendigerweise in allen Fällen, aber in vielen. Die Erreger können vom Immunsystem nicht vollständig vernichtet werden, das heißt, diese Erreger, die das CFS verursachen, können in vielerlei Hinsicht ganz verschieden voneinander sein, aber eine Eigenschaft teilen sie: nämlich die, dass sie vom Immunsystem nicht vollständig beseitigt werden können.

Drittens gibt es Belege dafür, dass CFS infolge einer neuen Infektion auftreten kann. Ich habe mehrere Studien aus der Literatur erwähnt, die zeigen, dass Menschen eine neue Infektion bekommen und danach CFS entwickeln. Aber das waren kleine Studien mit nur wenigen Probanden. Und es ist möglich, dass bei CFS verschiedene Infektionserreger miteinander interagieren und die Symptome erzeugen, von denen ich vorhin sprach. Das waren die Aussagen, die wir vor jetzt mehr als zwanzig Jahren gemacht haben. Und diese Aussagen erweisen sich meines Erachtens als richtig, worüber ich jetzt sprechen werde.

Also, welche Infektionserreger wurden mit CFS in Verbindung gebracht? Einer ist das Epstein-Barr-Virus. Es gibt einige CFS-Patienten, bei denen das CFS nach einer anfänglichen Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus begann, aber das ist eine Minderheit. Es gibt andere CFS-Patienten, die nach einer Q-Fieber-Infektion krank wurden, einer Infektion, die man hauptsächlich in ländlichen Gemeinden findet, weil das Bakterium, was das Q-Fieber auslöst, dort vorkommt. Ross-River-Virus und Lyme-Borreliose sind beides bakterielle Infektionen, die zu CFS führen können, und das Parvovirus ist ein weiteres Virus, das zu CFS führen kann. Wir haben gerade vor einem Monat einen Artikel veröffentlicht, in dem das recht schön aufgezeigt wird. Die Arbeit wurde hauptsächlich von Jonathan Kerr in London durchgeführt. Enteroviren sind eine weitere Klasse an infektiösen Erregern, die meines Wissens mit CFS in

Infectious Agents Linked to CFS

- Epstein-Barr Virus^{1,2}
- Post Q fever (*Coxiella burnetii*)^{2,6,7}
- Ross River virus²
- Lyme (*B burgdorferi*) (yes, but unusual)³
- Parvovirus (yes, but unusual)⁴
- Enteroviruses (probably sometimes)⁵
- Borna disease virus ??
- Human herpesvirus-6 (HHV-6)⁸
- Xenotropic murine leukemia-related virus (XMRV)⁹

1. White PD, et al. *Br.J.Psychiatry*. 173:475-481, 1998. 2. Hickie I, et al. *BMJ*. 333:575-578, 2006. 3. Sigal LH. *Am.J.Med.* 88:577-581, 1990. 4. Kerr JR, et al. *J.Gen.Virol.* 2010;91:893. 5. Chia JKS. *J Clin Pathol* 2005;58:1126. 6. Ayres JG, et al. *Lancet*. 347:978-979, 1996. 7. Marmion BP, et al. *Lancet*. 347:977-978, 1996. 8. Komaroff AL. *J Clin Virol* 2006;37:S39. 9. Lombardi VC, et al. *Science* 326:585, 2009.

Verbindung gebracht werden. Und vielleicht ein Erreger, der als Bornavirus bezeichnet wird, aber das ist noch nicht sicher. Hier ist ein Herpesvirus mit dem Namen Herpes-Virus Typ 6, über den ich ein wenig sprechen werde. Wir haben eine Menge Zeit damit verbracht, das HHV6 zu erforschen. Und dann wird seit kurzem, seit vergangenem Oktober, ein Retrovirus mit dem Namen Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Virus, XMRV, diskutiert, über das ich gleich auch noch berichten werde.

Folie Nr. 27

Eine sehr wichtige Studie wurde im Jahr 2006 veröffentlicht. Sie war von den CDC organisiert und in Australien durchgeführt worden, in einer sehr kleinen Gemeinde in Australien, wo es nur eine kleine Gruppe an Ärzten gibt, ein

einziges Krankenhaus, ein Labor, ein Ort, der von ländlichen Gemeinden und dann von vielen Quadratkilometern unbewohnter Landschaft umgeben ist. Die Leute, die in dieser Gemeinde leben, werden dort auch medizinisch versorgt, auch im Hinblick auf fachärztliche und fortlaufende Versorgung, und man kann verfolgen, was mit jedem einzelnen Menschen in dieser Gemeinde passiert,

der eine bestimmte Art von Infektion bekommt. Man ist deshalb in der Lage, den Verlauf ihrer Krankheit über mehrere Jahre hinweg zu verfolgen. So etwas könnte man in Boston, Massachusetts, nicht unbedingt machen.

Der Krankheitsverlauf von 256 Patienten mit drei verschiedenen Infektionen wurde über ein Jahr

Documentation of Post-Infectious Chronic Fatigue Syndrome

- 256 patients with acute laboratory-documented EBV, Q fever, or Ross River virus infection in one town, followed systematically for over 12 months
- 11% develop CFS—similar with each pathogen
- CFS more likely to occur in patients with initially severe clinical symptoms, which were associated with higher *ex vivo* production of pro-inflammatory cytokines
- CFS *not* more likely in patients with particular premorbid psychiatric and demographic factors

Hickie I, et al. *BMJ* 2006;333:575.

hinweg verfolgt und in einem ersten Bericht dargestellt. 11% dieser Menschen entwickelten ein CFS, und zwar die gleiche Prozentzahl bei jeder dieser sehr unterschiedlichen Infektionserreger. Das CFS trat mit größerer Wahrscheinlichkeit bei den Menschen auf, die anfänglich am stärksten erkrankt waren und die diese Zytokine ausgeschüttet haben, diese chemischen Verbindungen im Immunsystem, die, wie ich bereits gesagt habe, den Angriff gegen einen Infektionserreger organisieren und die sehr wahrscheinlich die Symptome des CFS verursachen. Was am wichtigsten war: man konnte die psychische Verfassung dieser Patienten vor ihrer Erkrankung untersuchen und nachdem sie das CFS entwickelt hatten, und man konnte keinerlei psychiatrische Faktoren oder sozial-ökonomische oder demographische Faktoren finden, die zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit geführt hätten, CFS zu bekommen. Es waren beispielsweise nicht die Menschen, die in ihrer Krankengeschichte eine Depression hatten, die dann eine in CFS endende Infektionen bekommen hätten. Das kam zwar vor, aber es kam ebenso häufig vor wie bei Menschen ohne Depression. Sie konnten also keinen Zusammenhang mit psychiatrischen Faktoren finden. Dr. Hickey, der leitende Autor der Studie, ist Psychiater und hat das untersucht.

wurde, nehmen wir die Ergebnisse einer solchen Studie mit Vorsicht auf. Er hat Biopsien von der Schleimhaut des Magens von Menschen mit CFS durchgeführt, typischerweise von Menschen, die starke Magen-Darmprobleme als Teil ihres CFS hatten. Sein Ergebnis: bei CFS-Patienten fanden sich sehr viel häufiger als bei Gesunden Enteroviren in der Magenschleimhaut.

Folie Nr. 29 (nächste Seite)

Das hier ist eine Abbildung, die Ihnen zeigt, was er gefunden hat. Die braune Färbung in dieser Magenbiopsie ist eine Färbung des Virus', und dies hier rechts ist die Färbung eines anderen Virus, der nicht braun färbt. Die Biopsien von Gesunden zeigen nicht die braune Färbung nicht, die man bei CFS-Patienten findet. Deshalb ist das Ergebnis seiner Studien recht überzeugend, dass diese Enteroviren im Magen von CFS-Patienten häufiger vorkommen. Ob sie tatsächlich die Krankheit verursachen, ist noch nicht klar.

Folie Nr. 30 (nächste Seite)

Neurologische Befunde hat man bei vielen, aber nicht bei allen CFS-Patienten. Ich beschreibe im Einzelnen Episoden von Enzephalitis zu Beginn der Erkrankung, etwas, was man als Anomalien der weißen Gehirnssubstanz bezeichnet – ein Teil des Gehirns wird als weiße Substanz beschrieben, die man auf MRT Scans sieht. Und ich beschreibe Ihnen auch Anomalien der Gehirnwellen.

Folie Nr. 31 (nächste Seite)

Das Virus mit dem Namen Humanes Herpes-Virus 6 oder HHV6 wurde etwa vor 20 Jahren entdeckt, obwohl es den Menschen wohl schon seit Tausenden von Jahren begleitet. In den vergangenen 20 Jahren, in denen wir und andere das Virus bei CFS untersucht haben, haben

wir herausgefunden, dass es tatsächlich die Zellen des Gehirns infizieren kann. Bei Kindern kann das HHV6 zu epileptischen Anfällen führen. Tatsächlich ist es die häufigste Ursache für solche Anfälle bei Kleinkindern. Wir haben herausgefunden, dass es im

Enteroviral Infection in CFS: Gastric Antrum Biopsy Positive

CFS	Controls	P-Value
135/165 (82%)	7/34 (20%)	<0.001

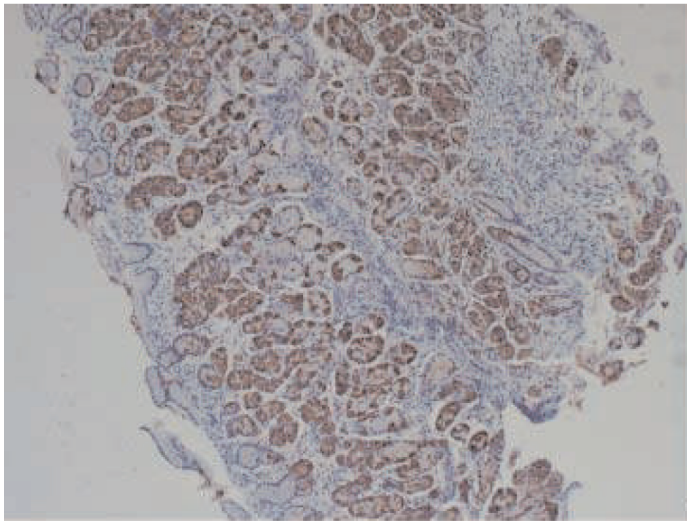
Immunoperoxidase stain with EV-specific mAb
Stain with CMV-specific mAb negative in all samples
EV RNA also detected more often in CFS (P<0.01)

¹ Chia JKS, Chia AY. J Clin Pathol 2008;61:43.

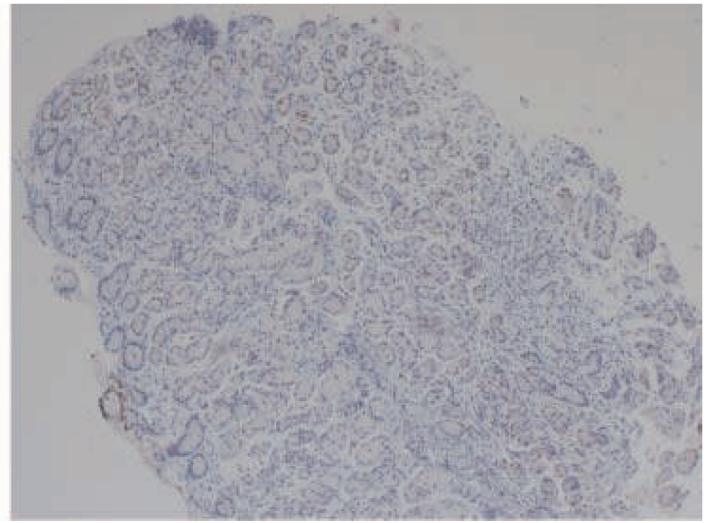
Folie Nr. 28

Infektionen mit Enteroviren. Es gibt in Los Angeles einen Forscher, Dr. John Chia, der hier die meisten Arbeiten durchgeführt hat, und solange, bis die Arbeit eines Forschers nicht von vielen anderen repliziert

Enterovirus VP1 Ag in Gastric Antrum



Enterovirus Staining



Cytomegalovirus (control) Staining

Folie Nr. 30

Neurological Findings in Many (But Not All) Patients with CFS

- Initial episode of encephalitis
- White matter abnormalities on MRI
- EEG abnormalities (spike & sharp waves, characteristic spectral coherence pattern)

Gehirn, also im zentralen Nervensystem, noch Jahre nach der ursprünglichen Infektion persistieren kann, vielleicht auch für immer, dass es nicht nur bei Kindern, sondern auch bei älteren Menschen und bei Menschen mit supprimiertem Immunsystem, aber auch bei Menschen mit vollkommen gesundem Immunsystem zu Enzephalitis führen kann. Wir haben herausgefunden, dass es zu Demyelinisation führt, eine Zerstörung der Myelinscheiden, die man beispielsweise bei Multipler Sklerose findet, sowohl bei Kleinkindern als auch bei Kindern, deren Immunsystem unterdrückt oder auch vollkommen gesund ist, und dass es einen Zusammenhang mit Multipler Sklerose

gibt. In den letzten Jahren bringt man es auch mit Temporallappen-Anfällen in Zusammenhang. Das ist interessant, weil man, wie ich Ihnen vorhin schon sagte, beim Chronic Fatigue Syndrom MRT-Anomalien in der weißen Gehirnsubstanz findet, genauso wie sie bei Multipler Sklerose auftauchen. Ich habe Ihnen berichtet, dass es Anomalien bei den Gehirnwellen gibt, genauso wie bei Menschen mit Anfallskrankheiten. Aber diese Anomalien sind anders. Es heißt also nicht, dass es irgendeinen Zusammenhang zwischen CFS und Krankheiten gibt, die mit Demyelinisation einhergehen wie Multiple Sklerose oder Temporallappen-Anfällen, aber es lässt darauf schließen, dass es einen Zusammenhang geben

Folie Nr. 31

HHV-6 and the Brain

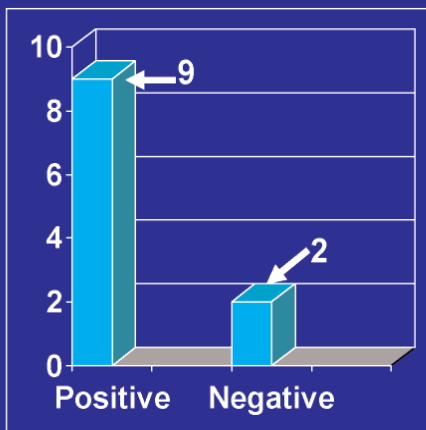
- Infects neuroblastoma and glioma cells, glial cells (astrocytes, oligodendrocytes) & neurons
- Most common cause of infant febrile seizures
- Persists in CNS after primary infection
- Causes encephalitis in immunosuppressed and (commonly) in immunocompetent
- Causes demyelination in immunosuppressed and in immunocompetent infants/children
- Associated with multiple sclerosis
- Associated with temporal lobe seizure disorders

könnte, und dass dieser Infektionserreger den Zusammenhang bei den Menschen, die diese Anomalien haben, erklären könnte.

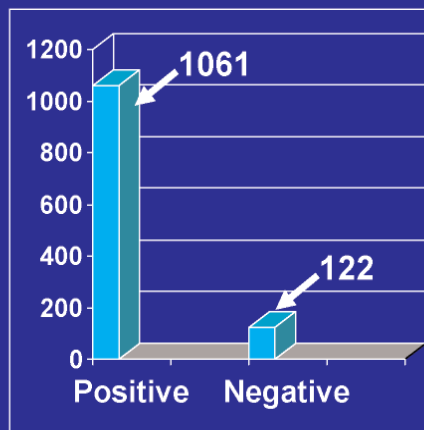
Es ist ein Retrovirus, bei dem Sie hier links knospen- de Retroviren sehen können, also Viren, die die infi- zierte Zelle verlassen, und rechts können Sie das Virus außerhalb der Zelle sehen, welches dann andere Zellen infizieren wird.

Active HHV-6 Infection in CFS: Results of Studies

of Positive vs. Negative **Studies**



of **Patients** in Pos. vs. Neg. Studies



Folie Nr. 32

Die Studien über eine aktive Infektion mit diesem Virus bei CFS, die einen positiven Zusammenhang zeigen – Sie sehen das hier links –, sind sehr viel zahlreicher als die geringere Anzahl von Studien, die hier keinen Zusammenhang aufweisen, und die Anzahl der Patienten in den Studien, die zeigen, dass das Virus mit CFS zusammenhängt, ist beinahe zehn mal so hoch wie die Zahl der Patienten in den Studien, bei denen man keinen Zusammenhang gefunden hat. Es gibt da also einen Zusammenhang, glaube ich, zwischen diesem Virus und einigen Fällen von CFS. Ob das heißt, dass das Virus das CFS verursacht, muss noch geklärt werden.

Folie Nr. 33 (nächste Seite)

Und was ist mit dem neuesten hinzugekommenen Erreger, dem XMRV? Im vergangenen Oktober wurde in einer Veröffentlichung in Science, einem sehr renommierten Wissenschaftsmagazin, über den Zusammenhang zwischen XMRV und CFS berichtet. Um diese Studie veröffentlichen zu können, mussten die daran beteiligten Wissenschaftler eine Menge zusätzlicher Untersuchungen machen, um ihre Sache für die Begutachter der Veröffentlichung wirklich überzeugend zu machen. Das ist ein Bild des Virus.

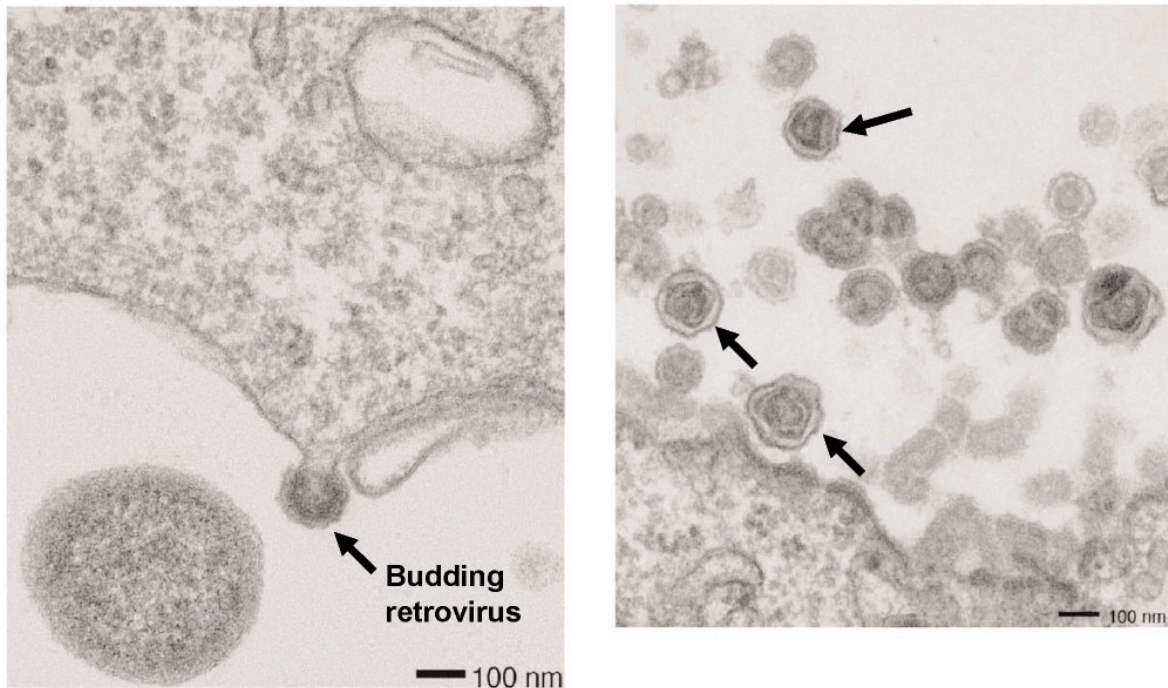
Folie Nr. 34 (nächste Seite)

Was also sagen sie in dieser Studie? Es ist ziemlich beeindruckend. Sie sagen, sie hätten die Nukleinsäure, die RNA dieses Virus, oder die DNA dieses Virus gefunden, nachdem es sich in das humane Gen eingebaut hat, und zwar bei 67% der CFS-Patienten, verglichen mit nur 4% der gesunden Kontrollpersonen. Sie sagen, dass sie Proteine des Virus bei 63% der Patienten gefunden haben, aber bei

keinem der gesunden Kontrollpersonen. Sie sagen, dass sie das Virus nicht nur in den Zellen gefunden haben, sondern bei 83% frei im Plasma schwimmend – dem Plasma, dem Blut, das aus einer Mischung aus Flüssigkeit und Zellen besteht. Sie haben es in den Zellen gefunden, aber sie haben es auch frei schwimmend in der Blutflüssigkeit gefunden, also nicht in den Zellen, und zwar bei 83% der kleinen Gruppe von Patienten, die sie getestet haben – aber bei keiner der gesunden Kontrollpersonen. Und sie haben herausgefunden, dass die Menschen mit der Krankheit Antikörper gegen dieses Virus gebildet hatten, und zwar 50% der kleinen Gruppe an Patienten, verglichen mit keinem der gesunden Kontrollen, die sie untersucht haben.

Das ist also ein ziemlich beeindruckender Datensatz. Es ist keine perfekte Studie, wie die Autoren der Studie auch zugestehen, denn in einer perfekten Studie würde man alle diese Tests bei sämtlichen Patienten durchführen, und wie Sie sehen, sind die meisten Tests, drei von ihnen, nur an einer kleineren Patientenzahl durchgeführt worden als an gesunden Kontrollen. Und es gibt andere Faktoren, die diese Studie zu einer nicht perfekten Studie machen. Aber als jemand, der nie eine perfekte Studie veröffentlicht hat, habe ich dafür durchaus Verständnis.

XMRV (Retrovirus) in CFS



From: Lombardi VC, et al. Science 2009;326:585.

XMRV (Retrovirus) in CFS

	CFS	Healthy Controls	P Value
Viral nucleic acid	68/101 (67%)	8/218 (4%)	<.0001
Viral protein	19/30 (63%)	0/16 (0%)	<.00001
Infectious agent in plasma	10/12 (83%)	0/12 (0%)	<.00003
Antibodies to virus in serum	9/18 (50%)	0/7 (0%)	<.02

From: Lombardi VC, et al. Science 2009;326:585.

Aber die Frage ist, konnten andere Forschergruppen in der Welt diese Ergebnisse wiederholen? Aber andere Forschergruppen haben tatsächlich nicht einmal versucht, zumindest wurde darüber nichts publiziert, sie haben nicht einmal versucht, sich drei dieser vier Faktoren anzusehen, die die erste Forschergruppe untersucht hat. Sie haben nur versucht, diesen Teil zu

wiederholen. Und drei Forschergruppen waren nicht in der Lage, diese Ergebnisse zu bestätigen. Es gibt also zur Zeit eine Art vorläufiger Beurteilung bei den Spezialisten für Infektionskrankheiten, dass an dieser Studie etwas falsch ist und sie möglicherweise nicht recht hat.

Ich werde Ihnen meine Beurteilung sagen: wenn ich mir die drei Artikel durchlese, bei denen die Ergebnisse nicht bestätigt werden konnten, obwohl sie von sehr

fähigen Leuten durchgeführt wurden und obwohl sie in vielem ordentliche Arbeit gemacht haben, dann gibt es da ein Problem bei allen, was ihre Fähigkeit unterminiert haben könnte, das zu finden, wonach sie gesucht haben.

Nach meiner Einschätzung hat sich der Staub über diese Kontroverse noch nicht gelegt, und ich würde

sagen, wir wissen es noch nicht, ob es einen Zusammenhang zwischen diesem Retrovirus und CFS gibt. Aber ich glaube nicht, dass wir ihn deshalb insgesamt abtun können.

Folie Nr. 35

Was ist, wenn andere Forschergruppen zeigen könnten, dass dieses Virus mit CFS zusammenhängt?^{**} Das wäre eine sehr wichtige Entdeckung, aber sie würde erst einmal zu noch mehr Fragen führen. So zum Beispiel: Gibt es das Virus wirklich? Oh ja, das

XMRV (Retrovirus) in CFS

- Is the virus real? **Yes.**
- Is the virus associated with CFS? **Remains to be confirmed.**
- Is the virus present in 67% or more of CFS cases? **Remains to be confirmed.**
- Is the virus a cause of CFS? **Remains to be confirmed.**

From: Lombardi VC, et al. Science 2009;326:585.

gibt es. Wir wissen bereits, dass dieses Virus ganz real ist. Ob es mit dieser Krankheit im Zusammenhang steht muss, wie ich bereits gesagt habe, noch bestätigt werden. Gibt es den Zusammenhang bei einer so hohen Prozentzahl von CFS-Patienten – 67%, wie das im Oktober 2009 berichtet wurde? Das muss noch bestätigt werden. Und ist es die Ursache des CFS? Das muss auch noch bestätigt werden. Aber was ist, wenn es sich herausstellt, dass es hier einen Zusammenhang gibt?

^{**}[Anm.d.Ü.: Am 23. August 2010 ist in PNAS eine Studie erschienen, bei der die Ergebnisse der hier diskutierten Science-Studie von Lombardi/Mikovits bestätigt wurden. Näheres siehe Anhang.]

Folie Nr. 36 (unten)

Das könnte zweierlei bedeuten. Das einfachste wäre, es könnte bedeuten, dass das Virus tatsächlich eine Ursache des CFS ist, entweder alleine oder in Kombination mit anderen Viren, die in uns leben. Oder es könnte bedeuten, dass dieses Virus eigentlich sehr häufig vorkommt, bei den meisten von uns, aber in sehr geringer Anzahl, so dass es schwer ist, es mit den Tests nachzuweisen, die wir mit der heutigen Technologie haben. Bei CFS ist irgendetwas mit dem Immunsystem nicht in Ordnung, wofür ich die Belege

bereits zusammengefasst habe. Es könnte sein, dass das Virus in uns schläft und durch die Immundysfunktion zum Leben erweckt wird, aber nicht die Ursache der Erkrankung ist.

Ist es die Kutsche, aber nicht das Pferd? Ist es das Pferd, aber nicht die Kutsche? Es könnte also eine Ursache sein, es könnte aber auch einfach eine Widerspiegelung der Krankheit und nicht die Ursache sein. Und wir wissen offensichtlich noch nicht einmal, ob es mit CFS im Zusammenhang steht, aber wenn das bewiesen wäre, würden wir mit einem solchen Zusammenhang immer noch nicht beweisen können, dass es die Ursache ist.

Folie Nr. 36

What if XMRV Is Associated With CFS?

The Virus is Primary: It is a cause of CFS, either acting alone or in combination with other viruses that live within us... OR

The Virus is Secondary: It is inside most of us, asleep, but gets reawakened by immune dysfunction—it is not a cause

Aber es gibt Möglichkeiten, herauszufinden, ob es die Ursache ist, und die naheliegendste wäre, man würde Medikamente einsetzen, die zumindest im Reagenzglas das Virus abtöten. Wenn eine solche Medikation

zu niedrigeren Viruszahlen im Körper führen würde und die Menschen sich sehr viel besser fühlen würden, dann wäre das ein ziemlich guter Beweis dafür, dass es die Ursache war.

Aber soweit sind wir noch nicht. Wir wissen noch nicht, ob das Virus mit CFS im Zusammenhang steht und wir wissen sicherlich auch noch nicht, ob es ein verursachender Erreger ist. Obwohl ich mir sehr wünsche, dass ein einzelner Erreger gefunden würde, der alle Fälle dieser Krankheit erklären könnte – weil das unser aller Arbeit sehr viel leichter machen würde, die Krankheit zu verstehen und zu behandeln – habe ich nie geglaubt, dass es so einfach sein wird.

Folie Nr. 37

Viruses and CFS—My Current View

- Infectious agents probably can trigger and perpetuate CFS
- The agents cannot be fully eradicated by the immune system
- There now is solid evidence that CFS can follow a new infection
- It is possible that in CFS different infectious agents interact to cause symptoms

Ich habe einige der Belege für das zusammengefasst, was wir bereits wissen. Von daher glaube ich, dass auch etliche andere Infektionserreger diese Krankheit auslösen können, und vielleicht wird sich XMRV als einer davon herausstellen. Vielleicht ist XMRV eine weniger häufige, vielleicht eine häufige Ursache, wir wissen das einfach noch nicht.

Also, Viren und CFS, um meine eigene derzeitige Meinung dazu zusammenzufassen: Infektionserreger, die meisten von ihnen Viren, aber auch manchmal Bakterien, können wahrscheinlich diese Krankheit auslösen und aufrechterhalten. Ich glaube, dafür gibt es in der Literatur genügend Beweise, um jetzt sagen zu können: das ist ziemlich gut belegt. Diese Erreger haben alle eines gemeinsam: Sie können vom Immunsystem nicht gänzlich ausgeremert werden.

Es gibt jetzt solide Beweise dafür, dass CFS einer neuen Infektion folgen kann. Ich habe Ihnen die australische Studie gezeigt, die das zu fast jedermanns Zufriedenheit sicher festgestellt hat, und es ist möglich, dass bei CFS verschiedene Infektionserreger miteinander in Wechselwirkung treten und die Symptome erzeugen.

Wenn beispielsweise XMRV mit dieser Krankheit im Zusammenhang steht, dann könnte es sein, dass es irgendein anderes im Körper befindliches Virus zum Leben erweckt und dass man zwei davon zugleich braucht, um die Symptome dieser Krankheit zu verursachen. Das ist zwar schwierig zu beweisen, aber eine

solche Studie ist machbar. Aber wir müssen erst den Zusammenhang finden und dann diese Spur verfolgen.

Folie Nr. 38

Um es zusammenzufassen... wenn ich zurückdenke an den ersten Vortrag, den ich bei Ihnen vor mehr als zwanzig Jahren hielt, so war das eine Zeit, in der es eine Menge Leute gab, die krank waren, aber sicherlich fast alle um sie herum, einschließlich der Gemeinde der Mediziner, glaubten nicht wirklich, dass sie eine biologisch begründete Krankheit

hatten. Und die Mediziner hatten keine diagnostischen Tests oder Behandlungsformen zur Verfügung.

Jetzt sind zwanzig Jahre vergangen, wir haben 5000 Forschungspublikationen mehr, Hunderte von

In Closing...

Laboren rund um den Globus erforschen diese Krankheit – wir haben immer noch keine Heilmöglichkeit, wir haben noch nicht einmal einen wirklich guten diagnostischen Test, aber wenn ich mir das aus der Perspektive des alltäglichen Kampfes eines Arztes und Wissenschaftlers ansehe, der diese Krankheit über zwanzig Jahre hinweg untersucht hat, dann bin ich sehr beeindruckt davon, wie viel wir doch inzwischen gelernt haben und wie sich die

Einstellung der Mediziner um mich herum verändert hat. Sie hat sich nicht komplett verändert, nicht in dem Ausmaß, wie ich mir das wünschen würde. Es gibt immer noch ein paar Skeptiker, aber eine Studie der CDC über die Einstellung der Ärzte in den USA zum CFS hat ergeben, dass um die 75%-80% in den USA jetzt davon überzeugt sind, dass CFS wirklich eine biologisch begründete Erkrankung ist. Sie sind sehr frustriert durch diese Krankheit, und sie freuen sich nicht immer, Patienten mit dieser Krankheit in ihrer Praxis zu sehen. Denn ein Arzt will seinen Patienten gerne eine Lösung anbieten, und wenn ein Arzt nicht einmal einen diagnostischen Test hat, geschweige denn ein Heilmittel, dann hat er/sie den Eindruck, in seiner Verantwortung dem Patienten gegenüber zu versagen.

Und ich glaube, das ist einer der Gründe, warum viele meiner Kollegen einfach nur froh sind, wenn andere Ärzte sich um Patienten mit CFS kümmern und sie es nicht selber machen müssen. Wenn es in den nächsten ein oder zwei Jahren grundlegende Fortschritte im Hinblick auf einen diagnostischen Test oder eine Behandlung gibt oder sich einfach nur das Verständnis der Ursachen verbessert, dann, so denke ich, wird sich die Haltung der Ärzte sehr rasch ändern, und Sie werden sehr viel mehr Wissenschaftler finden, die diese Krankheit erforschen wollen und sehr viel mehr Ärzte, die etwas darüber lernen möchten, wie sie Patienten mit dieser Krankheit behandeln können.

Und ich bin optimistisch, dass es in den beiden kommenden Jahren einen schnelleren Fortschritt als bisher geben wird, und zwar aufgrund der Basis an 5000 Studien, die in den letzten zwanzig Jahren durchgeführt wurden, seit ich das letzte Mal zu Ihnen gesprochen habe.

Herzlichen Dank.

Anhang

Anthony L. Komaroff hat am 16. September 2010 einen weiteren Vortrag zum gleichen Thema als sogenanntes Webinar der CFIDS Association of America gehalten: „CFS and the Viral Connection”(1)

Er ging genauer auf einige der Infektionserreger ein, die mit CFS in Verbindung gebracht wurden, u.a. Epstein-Barr Virus (EBV), Humanes Herpesvirus

(HHV)-6, Q-Fieber, Ross River virus, Lyme Disease, Parvovirus, Borna-Virus, Influenza A (H1N1) virus (Schweinegrippe), Enteroviren, Mykoplasmen und speziell Retroviren, d.h. XMRV und seine Sequenzvariationen.

Seit Komaroffs erstem Vortrag ist eine Studie von Lo/Alter (2) erschienen, die als Replikationsstudie für die Original Science-Studie von Lombardi/ Mikovits (3) über den signifikanten Zusammenhang von XMRV und CFS gelten kann. Hier wurde eine Sequenzvariation des XMRV, das Polytopic murine leukemia virus-related virus, PMRV, gefunden, die man bei einem Teil der Kohorte der Science-Studie ebenfalls bestimmen konnte. Die Patienten, die beide Variationen des MLV in sich trugen, also das XMRV und das PMRV, waren dabei die am schwersten erkrankten Probanden, so Judy Mikovits in ihrem Vortrag anlässlich einer Konferenz des Fatigatio e.V. am 24.-25. September 2010 in Dortmund.

Komaroff gab bei seiner zweiten Rede das Ergebnis dieser neuen Studie zum dritten humanen Retrovirus wieder: Von den 37 untersuchten CFS-Patienten erwiesen sich 32 (86,5%) als MLV-infiziert, verglichen mit 3 der 44 gesunden Kontrollpersonen (6,8%).

FDA/NIH/Harvard Studies of MLVs

Healthy Controls	CFS Cases	P-Value
3/44 (6.8%)	32/37 (86.5%)	<0.001

Bei der Original-Science-Studie wurde das Retrovirus zunächst bei 67% der CFS-Patienten und bei 3,75% der gesunden Kontrollpersonen gefunden, allerdings ergab eine nach der Veröffentlichung durchgeführte, erneute Untersuchung der Patientenkohorte mit weiteren Untersuchungsverfahren als der ursprünglich verwendeten Polymerasekettenreaktion (Antikörpertest, Vermehrung des Virus in einer Zelllinie, Virusisolation), dass 99 der 101 Patienten mit dem XMRV infiziert waren.

Komaroff berichtete über ein weiteres Detail aus der neuen MLV-Studie von Lo/Alter: Man hatte von vier positiv getesteten Patienten Blut untersucht, das zwei Jahre zuvor abgenommen worden war und stellte fest,

dass es auch damals bereits infiziert gewesen war. Noch augenfälliger war dies bei acht weiteren Patienten, von denen sieben nach 15 Jahren immer noch positiv getestet wurden. Alle Patienten, auch der nicht mehr positiv getestete, waren weiterhin krank.

XMRV (Retrovirus)

- Originally a mouse virus that mutated to be able to infect humans, and that can no longer infect mice
- One of several families of mouse leukemia retroviruses (MLVs).
- Another family are the *polytropic MLVs* that can infect both mouse and other species.

In die derzeit noch etwas verwirrende Nomenklatur des dritten humanen Retrovirus versuchte Komaroff mit obiger Folie ein wenig Klarheit zu bringen: XMRV ist ein Retrovirus, das wahrscheinlich von einem Mäuseleukämievirus abstammt, dann mutiert ist und jetzt den Menschen, aber nicht mehr die Maus befallen kann – daher der Zusatz xenotrop. Das XMRV ist aber nur eine Sequenzvariation der Gruppe der Murine leukemia virus-related viruses, der MLVs (auch als MRVs bezeichnet). Eine weitere Variation sind die polytropen MRVs, also PMRVs, die sowohl den Menschen, als auch Mäuse und andere Arten befallen können.

Viele Fragen, so Komaroff, sind hinsichtlich dieses erst 2006 von Robert Silverman beim Menschen entdeckte Retrovirus (4) noch offen: Was bedeutet dieser starke Zusammenhang zwischen diesem Retrovirus und CFS? Ist das Virus primär, also die Ursache des CFS, entweder, indem es alleine oder in Kombination

mit anderen Viren agiert, die wir in uns tragen? Oder ist das Virus sekundär? Tragen die meisten von uns es etwa in sich und es wird dann durch die Immundysfunktion zum Leben erweckt, die wir bei CFS sehen? Dann wäre es nicht die Ursache des CFS.

Klinische Studien, die laut Judy Mikovits noch in diesem Jahr (2010) beginnen sollen, werden eine erste Antwort auf diese Fragen liefern. Wenn sich die auffälligen und charakteristischen Zytokinprofile der CFS-Patienten durch eine antiretrovirale Behandlung normalisieren und es den Patienten besser geht, dürfte man der Antwort auf die Frage nach der Verursachung sehr viel näher kommen.

Das Retrovirus ist auch in Deutschland angekommen. Eine Studie von Nicole Fischer und Kollegen von der Universitätsklinik in Hamburg-Eppendorf (5) haben das Virus im Sputum von 3,2% einer Gruppe von vorwiegend in Norddeutschland beheimateten, gesunden Personen gefunden – und bei 9,9% einer Gruppe immunsupprimierter Patienten. Tests am Robert-Koch-Institut konnten das Virus bislang weder bei CFS-Patienten noch bei Prostatakrebspatienten bestimmen. Eine größere Studie an CFS-Patienten aus Deutschland steht jedoch noch aus.

R.C.

Literatur und Links:

- (1) Komaroffs zweite Rede vom 16. Sept. 2010: www.youtube.com/playlist?list=PLaU0hyWSNtU-PQ
www.cfids.org/webinar/slides-091610.pdf
- (2) Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors, Shyh-Ching Lo, Natalia Pripuzova, Bingjie Li, Anthony L. Komaroff, Guo-Chuan Hung, Richard Wang, and Harvey J. Alter www.pnas.org/content/early/2010/08/16/1006901107.full.pdf+html
- (3) Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome, Vincent C. Lombardi, Francis W. Ruscetti, Jaydip Das Gupta, Max A. Pfost, Kathryn S. Hagen, Daniel L. Peterson, Sandra K. Ruscetti, Rachel K. Bagni, Cari Petrow-Sadowski, Bert Gold, Michael Dean, Robert H. Silverman, Judy A. Mikovits Science 23 October 2009; Vol. 326. no. 5952, pp. 585 - 589 DOI: 10.1126/science.1179052
- (4) Urisman, A., Molinaro, R.J., Fischer, N., Plummer, S.J., Casey, G., Klein, E.A., Malathi, K., Magi-Galluzzi, C., Tubbs, R.R., Ganem, D., Silverman, R.H., and DeRisi, J. Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for R462Q RNase L variant. PLoS Pathogens, 2(3):e25. Epub 2006. <http://www.lerner.ccf.org/cancerbio/silverman/documents/Urisman2006.pdf>
- (5) Fischer N, Schulz C, Stieler K, Hohn O, Lange C, Drosten C, et al. Xenotropic murine leukemia virus-related gammaretrovirus in respiratory tract. Emerg Infect Dis. 2010 Jun; [Epub ahead of print] www.cdc.gov/eid/content/16/6/pdfs/10-0066.pdf

What Does a Strong Association of these MLVs with CFS Mean?

Is the Virus Primary? Is it a cause of CFS, either acting alone or in combination with other viruses that live within us... OR

Is the Virus Secondary? Is it inside most of us, asleep, but gets reawakened by the immune dysfunction seen in CFS—it is *not* a cause of CFS



„... es gibt eine chronische Inflammation, eine Neuro-Inflammation, und die bringt das gesamte Gleichgewicht der Systeme durcheinander. Die Patienten werden furchtbar krank. Das Immunsystem ist stark angekurbelt. Es gibt schwere Entzündungsprozesse. Wenn die Ärzte das nur in ihre Köpfe bekämen, dass es so ähnlich ist wie bei Lupus oder einer dieser wahrhaft inflammatorischen Krankheiten ... wir haben bei CFS genau ein solches Ausmaß an Inflammation. Es gibt ein gewaltiges Ausmaß entzündlicher Prozesse, und im Gehirn direkt gibt es sehr viel Inflammation.“

„Ich hoffe, Sie wollen nicht behaupten, dass CFS-Patienten nicht so krank sind wie HIV-Patienten. Meine HIV-Patienten sind größtenteils gesund und munter, dank drei Jahrzehnten intensiver und exzellenter Forschung und der Milliarden Dollar, die man investiert hat. Viele meiner CFS-Patienten hingegen sind schrecklich krank und nicht in der Lage zu arbeiten oder sich an der Versorgung ihrer Familien zu beteiligen. Ich teile die Zeit, in der ich Patienten behandle, zwischen Patienten mit diesen beiden Krankheiten auf, und ich kann Ihnen nur sagen, wenn ich heute im Jahr 2009 zwischen diesen beiden Krankheiten wählen müsste, dann hätte ich lieber HIV.“

Nancy Klimas, Professorin und leitende Forscherin am National Institute for Health's Centre for Multidisciplinary Studies of CFS Pathophysiology an der Universität Miami und seit Jahrzehnten in der ME/CFS-Forschung tätig.

„Der Virus XMRV, davon bin ich nahezu überzeugt, wird nicht nur ein wertvolles diagnostisches Kriterium für CFS werden, sondern seine besonderen Eigenschaften werden wahrscheinlich darüber hinaus auch zum größten Teil die Phänomene der Erkrankung erklären können. (...) Ich bin davon überzeugt, dass in Deutschland die gleiche Grundkonstellation [der Verbreitung des Retrovirus] mit minimalen regionalen Abweichungen besteht, dass wir aber letztlich annähernd das gleiche finden werden wie in Amerika. Wir haben hier noch ein methodisches Problem und nicht einen regionalen Unterschied, dass etwa der Virus in Deutschland nicht vorkommt und nur in den USA vorhanden ist. Der Virus ist höchstwahrscheinlich wirklich der zentrale krankheitsauslösende Faktor, und deswegen muss man davon ausgehen, dass auch in Deutschland das CFS durch diesen Virus ausgelöst wird. (...)

Für mich ist das vergleichbar mit der Entdeckung des *Helicobacter pylori*, der diese prototypische psychosomatische Erkrankung des Magengeschwürs plötzlich zu einer Infektionskrankheit gemacht hat – es hat in Deutschland einige Zeit gedauert, ich glaube, da muss man von ein paar Jahren reden, bis das akzeptiert wurde. (...)

Der Nachweis des Virus wird die wissenschaftliche Wahrnehmung und Betrachtung des CFS dramatisch verändern, und es werden sich etliche wissenschaftliche Einrichtungen in Deutschland darauf stürzen, das ist völlig klar. (...) Wenn sich in nächster Zeit herausstellt, dass auch in Deutschland der Virus nicht nur vorkommt, sondern mit hoher Wahrscheinlichkeit Auslöser der Krankheit ist, dann geht es darum, dass eine antiretrovirale Therapie, die letztlich bereits verfügbar ist, auch dafür genutzt wird.“



Priv. Doz. Dr. Wilfried Bieger, München, Spezialist für die Diagnose und Behandlung von ME/CFS und anderen Multisystemerkrankungen in einem Interview im Oktober 2010

„Es ist eigentlich beschämend für uns Mediziner, dass eine Patienteninitiative in Deutschland die Dinge in die Hand nimmt und sich um die Erkrankung kümmert, während die Medizin einfach danebensteht und nicht einmal zuguckt.“ *Wilfried Bieger am Ende der Fachtagung des Fatigatio e.V. am 24.-25. September 2010 in Dortmund*