

Artikel des Monats November 07 Teil I

Aus: http://www.cfs-aktuell.de/november07_1.htm

Bericht über die 8. Internationale IACFS Konferenz zu Chronic Fatigue Syndrom, Fibromyalgie und verwandeten Erkrankungen

von Charles W. Lapp, [Hunter-Hopkins Center](#)

Übersetzung von Regina Clos

Das Original dieses Protokolls finden Sie [hier](#) unter dem Titel **[8th International IACFS Conference on CFS, FM, and Related Illnesses, Fort Lauderdale, Florida 12.-14. Januar 2007](#)**

Übersetzung und Reproduktion auf http://www.cfs-aktuell.de/november07_1.htm mit freundlicher Genehmigung des Autors.

Mit mehr als 250 Wissenschaftlern und mehr als 300 Patienten hat die Teilnehmerzahl des 2007er Treffens der IACFS (der früheren AACFS) eine neue Rekordmarke erreicht. Die Bemühungen zur internationalen Ausweitung waren erfolgreich, so dass mehr als 21 Länder auf dieser Konferenz vertreten waren.

Schon vor Beginn der Konferenz wurden entscheidende Änderungen vorgenommen. Der Vorstand der IACFS beschloss, den Namen der Organisation in „International Association of CFS and ME“ umzuändern, um dem Begriff ME (Myalgische Enzephalomyelitis/Enzephalopathie) Rechnung zu tragen, der in vielen anderen englischsprachigen Ländern benutzt wird und um damit eine alternative Bezeichnung für diese Erkrankung anzubieten. Im Verlauf der Konferenz wurde von Rich Carson (CEO von ProHealth) ad hoc ein Gremium zur Namensänderung einberufen, das ebenfalls die Verwendung

des Begriffs ME (oder Mylagische Enzephalopathie) anstelle von CFS empfahl. Wahrscheinlich wird CFS weiterhin der wissenschaftliche Begriff für die Erkrankung bleiben, aber man hofft, dass ME die gebräuchlichere Bezeichnung werden wird.

Ein weiteres zentrales Ereignis dieser Konferenz war die Vorstellung der neuen Falldefinition für Kinder und Jugendliche. [siehe Artikel des Monats September 2007 auf dieser Site, d.Ü.] Eine Arbeitsgruppe der IACFS hat einen Vorschlag zur Diagnose von Kindern und Jugendlichen mit dieser Erkrankung herausgearbeitet. In der Vergangenheit wurde die Forschung durch das Fehlen einheitlicher diagnostischer Kriterien erschwert. Die Arbeitsgruppe hat eine Zusammenfassung dieser Definition, einen Fragebogen für den Einsatz in der klinischen Praxis und eine Art Auswertungsformular erstellt, das sowohl den Ärzten in der Praxis als auch den Forschern das Erfassen des CFS/ME bei Kindern und Jugendlichen erleichtern soll.

Bei der Durchsicht der für eine Präsentation eingereichten Papiere wurde schnell klar, dass sowohl die Menge als auch die Qualität der CFS/ME-Forschung in den vergangenen zwei Jahren erheblich angewachsen ist und dass viele Forscher sich spezifischen Aspekten der Erkrankung widmen (etwa Erschöpfung, Schmerz oder Schlafstörungen) statt zu versuchen, das Syndrom als Ganzes zu erforschen.

Tipp für den Leser

**In diesem Text finden sich zahlreiche medizinische Fachbegriffe, für die Sie im Internet fachlich gute und verständliche Erklärungen finden, z.B. bei www.wikipedia.de oder im Roche-Lexikon unter <http://gripsdb.dimdi.de/rochelexikon/>
Einige Links wurden in diesem Text bereits eingefügt. R.C.**

Es scheint, als ob jedes Jahr ein neuer Forschungsaspekt eingebracht wird, und dieses Jahr handelt es sich dabei um „Genomik und Proteomik“.

Genomik ist definiert als die Untersuchung der Funktion und der Wechselwirkungen des genetischen Materials des Genoms, während sich die Proteomik mit der Untersuchung der Proteine beschäftigt, die in der Zelle

produziert werden. Beide Forschungsfelder tragen erheblich zu unserem Verständnis des CFS/ME und der Fibromyalgie bei. Wie Dr. Suzanne Vernon von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) betonte, kann erwartet werden, dass diese Studien zu einem besseren Verständnis der Erkrankung führen werden, vielleicht zu einem spezifischen Marker und möglicherweise sogar zu einer Therapie.

Im Unterschied zu den früheren Konferenzen wurden in diesem Jahr die klinischen und die Forschungspapiere nicht getrennt präsentiert, sondern nach allgemeinen Themenschwerpunkten sortiert, wie etwa Erschöpfung, Schlafstörungen, klinische Studien, Schmerzen, Epidemiologie, Gehirnfunktionen, Verhaltensmedizin, Pädiatrie, Geschlechterfragen und Genetik/Proteomik.

Teilkonferenz zum Thema Erschöpfung

Seiki Tajima aus Osaka, Japan, eröffnete die Konferenz mit der Vorstellung einer Studie, in der die Aktivität von ME/CFS-Patienten während des Schlafes überwacht und ihre autonomen Reaktionen untersucht wurden. Die Patienten trugen einen Aktivitätsmonitor (ähnlich wie ein Pedometer, aber am Handgelenk), mit dem Perioden von Aktivität, Ruhe und Schlaf im Verlauf eines Zeitraums von 24 Stunden unterschieden werden konnten. Tajima konnte mindestens 5 verschiedene Arten anomaler Schlafmuster bei CFS-Patienten identifizieren, zu denen auch ein langer Schlaftypus, schwere Schlaflosigkeit, übermäßiges Schlafbedürfnis und eine Verschiebung der Schlafphasen gehörten. Die Analyse der autonomen Funktionen (d.h. das RR-Spektrum) deckte auf, dass die schlechte Schlafqualität im Verlauf des Versuches der Patienten zu schlafen möglicherweise die Folge eines Mangels an parasympathischer Aktivität ist.

Nicole Porter von der DePaul University in Chicago befragte CFS-Patienten und gesunde Kontrollpersonen zu ihrem Erleben von Erschöpfung. Sie konnte danach mindestens 5 verschiedene Erschöpfungszustände definieren:

- Aufgekratzte Erschöpfung, bei der man sich überstimuliert fühlt, aber nur wenig Energie hat.
- „Benebeltsein“ (brain fog), d.h., mentale oder kognitive Beeinträchtigung, die mit der Erschöpfung zusammenhängt.
- Bleierne Erschöpfung mit Schweregefühl und Immobilisierung, bei der man unfähig zu anhaltender Aktivität ist.
- Grippe-ähnliche Erschöpfung, d.h. eine Schwäche mit grippe-ähnlichen Symptomen.
- Zustandsverschlechterung nach Belastung, d.h. ein Mangel an Energie infolge von geringfügiger Aktivität.

Gesunde Personen erlebten nur eine Art Erschöpfung (normalerweise grippe-ähnlich), während CFS-Patienten Erschöpfung auf vielfältige Weise erlebten.

Elizabeth Mahoney beschrieb eine von den CDC gesponserte Studie zu den Auswirkungen des sogenannten „Allostatic Load“ (ein Begriff, der 1998 von McEwen geprägt wurde, um die kumulativen Auswirkungen von chronischer oder unangebrachter Anpassung an Veränderungen auf den Körper zu beschreiben, d.Ü). Die allostatic Ladung bezeichnet im wesentlichen die Auswirkung kumulativer Stressoren. Die CDC setzten jedoch als Maßstab für die allostatic Ladung objektive Messgrößen ein – wie z.B. Pulsfrequenz, Blutdruck, Werte für C-reaktives Protein, Verhältnis von Bauch- und Hüftumfang, Lipidwerte, Blutzucker, Insulinwerte etc. Auf der Basis dieser Prämisse entwickelten Frauen mit hoher allostatic Ladung mit 5-fach größerer Wahrscheinlichkeit ein CFS/ME, verglichen mit denen mit niedriger allostatic Ladung. Das galt jedoch nicht für Männer. Mahoney wies auch darauf hin, dass diese Studie eine hohe Prävalenz des [metabolischen Syndroms](#) bei CFS-Patienten aufzeigte. (Das metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch bauchbetonte Adipositas, erhöhte Werte für Cholesterin und Triglyceride und erhöhte Blutzuckerwerte. Das Vorliegen eines metabolischen Syndroms prognostiziert häufig die spätere Entwicklung

eines Diabetes oder von Herz-Kreislaufkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall.)

Margaret Chicorella, Sportphysiologin und Rechtsanwältin von der University of the Pacific in Stockton, Kalifornien, zeigte, wie die Behinderung mit Hilfe eines zweiphasigen Belastungstests besser definiert werden könnte. Wenn ein kardiopulmonaler Belastungstest 24 Stunden nach dem ersten Test wiederholt wird, dann fallen sowohl der Sauerstoffverbrauch als auch die maximal erreichbare Pulsfrequenz beträchtlich ab. Das ist ein objektiver Beleg für die Zustandsverschlechterung nach Belastung – eine unabdingbare Voraussetzung für die Diagnose von CFS/ME/FM –, der bei der Festlegung von Behinderungsgraden sehr nützlich sein könnte.

Paul Nestadt (Mt.Sinai School of Medicine, NYC) wies mit Hilfe von Magnetresonanztomographie (1H-MRS) nach, dass im Gehirn von CFS/ME-Patienten die Laktatwerte erhöht und die N-Acetylaspartat-Werte herabgesetzt sind. Die Laktatwerte korrelierten mit dem Ausmaß der Erschöpfung, und bei Menschen mit einer Depression oder Angsterkrankung waren sie nicht anormal. Diese Ergebnisse belegen ein weiteres Mal, dass CFS/ME keine psychiatrische Ursache hat, und dass die Funktion der Mitochondrien und die neuronale Dichte (oder der Stoffwechsel) bei Menschen mit CFS/ME herabgesetzt sind.

Dubbo ist eine kleine Stadt im Nordwesten von New South Wales, einem Bundesstaat in Australien. Dort wurden etliche epidemiologische Studien zum klinischen Verlauf von Epstein-Barr-Infektionen / infektiöser Mononukleose (einem DNA-Virus) und Q-Fieber (einer Infektion mit Bakterien aus der Gruppe der Rickettsien) durchgeführt. **Toni Whistler** von den CDC beschrieb die Ergebnisse der Genexpressionsstudien bei den Menschen, die ein postvirales Erschöpfungssyndrom (PIFS) entwickelten, das dem CFS/ME sehr ähnlich ist. Man untersuchte 30.000 Gene, und 40% der gefundenen Pfade hingen mit regulatorischen und metabolischen Pfaden zusammen. Die Regulation des Zellzyklusses, die Genregulation und die Signalwege waren

am häufigsten beteiligt, und apoptotische, metabolische und inflammatorische (IL-10) Pfade waren bei den Menschen, die am stärksten erkrankt waren, vorherrschend. Whistler zog daraus den Schluss, dass es eine Untergruppe von Menschen mit CFS/ME gibt, bei denen immunologische Anomalien eine bedeutende Rolle spielen.

Klinische Studien

Barry Hurwitz, ein Kollege von Dr. Nancy Klimas an der University of Miami, stellte die Ergebnisse ihrer berühmten „ProCrit Studie“ vor. 57 Menschen mit CFS/ME wurden auf Anämie und ein geringes Zellvolumen der roten Blutzellen (RBCV) untersucht. Etwa 70% der Studienkohorte hatten tatsächlich ein geringes Volumen der roten Blutzellen. Man gab ihnen entweder ProCrit (n=30) oder ein Placebo (n=10), während man denjenigen mit einem normalen Volumen der roten Blutzellen über vier Monate hinweg Placeboinjektionen verabreichte. Allen Studienteilnehmern wurden außerdem Eisenpräparate und Diätsalz gegeben. 80% der behandelten Personen reagierten auf 10.000 Einheiten ProCrit pro Woche, und ihr RBC-Volumen stieg um durchschnittlich etwa 26%. Die orthostatische Intoleranz (beim Kipptischtest) verringerte sich bei den behandelten Personen, aber die Toleranz gegenüber körperlicher Belastung, die Erschöpfung und andere Maßstäbe für die Beurteilung der Ergebnisse veränderten sich nicht. Deshalb kann die ProCrit-Therapie bei Patienten mit orthostatischer Intoleranz und niedrigem RBCV hilfreich sein, aber die generelle Symptomatik des CFS/ME wird nicht beeinflusst.

José Montoya von der Stanford University School of Medicine beschrieb seine neuesten Studien zu Valgancyclovir (ValcyteT) bei 12 Personen mit viral ausgelöster Erschöpfung und kognitiven Dysfunktionen. Die Personen wurden über 6 Monate hinweg mit Valgancyclovir behandelt (eine Person nur für 3 Monate). Von diesen 12 Personen erlebten 9 eine signifikante Besserung der Erschöpfung und der kognitiven Funktionen. Fünf der Patienten hatten erhöhte EBV-Titer (VCA-IgG, EBNA, oder EBV-EA), drei

hatten sowohl eine erhöhte EBV- als auch eine erhöhte HHV8-Serologie und einer hatte keines von beidem. Keiner hatte ausschließlich erhöhte HHV6-Titer.

Kommentar: Es ist keinesfalls sicher, ob diese Patienten überhaupt an CFS/ME gelitten hatten. Wir können nur sagen, dass eine Untergruppe von Personen mit einem postviralen Erschöpfungssyndrom auf eine langandauernde Therapie mit Valganciclovir reagieren kann. Dr. Montoya warnte, Valganciclovir sei ein gefährliches Medikament und müsse mit großer Vorsicht eingesetzt werden. Eine Studie zum Einsatz von Valganciclovir speziell bei Patienten mit CFS/ME soll in diesem Monat beginnen, und wir warten alle gespannt auf die Ergebnisse!

Martin Lerner von der Wayne State University in Detroit beschrieb eine Untergruppe von Patienten mit persistierender EBV- und/oder Cytomegalievirus-Infektion (CMV), mit Veränderungen im Elektrokardiogramm und Symptomen des CFS/ME. Zusätzlich zu den erhöhten IgM- oder EBV-EA-Titern hatten alle 37 Patienten eine erhöhte Ruhepulsrate, wiederkehrende T-Wellenumkehrungen im Holter-Monitoring, Herzanomalien und/oder durch Biopsien belegte Herzmuskelerkrankungen. Personen, die EBV-positiv waren, wurden mit einer hohen Dosis Valcyclovir (VCV oder ValtrexT) von 14mg/kg täglich behandelt, und Patienten, die CMV-positiv waren, wurden über 3 bis 3 ½ Jahre mit Valganciclovir (VGCV oder ValcyteT) behandelt. Es ergab sich eine Besserung der Erschöpfung, der Tachykardien, der Brustschmerzen, der Ohnmachtsanfälle, der grippeähnlichen Symptome, der EBV-Titer und der Herzwandbewegung. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet.

Schmerzen

Dan Clauw von der University of Michigan in Ann Arbor lieferte wie üblich eine elegante und faszinierte Präsentation, dieses Mal über „Schmerzverarbeitung und Therapie bei Fibromyalgie“. Clauw erklärte, dass wir alle eine Art „Lautstärkeregelung“ für die Überwachung der

Schmerzintensität haben, und dass dieser Kontrollmechanismus sowohl durch genetische als auch durch Umwelteinflüsse oder Erfahrung beeinflusst wird. Studien haben gezeigt, dass Personen mit Fibromyalgie zwar eine normale „Erkennungsschwelle“ für Schmerz haben, aber eine herabgesetzte Schwelle für die Wahrnehmung schädlicher Einflüsse wie etwa Druck, Hitze, Lärm und elektrische Stimulation aufweisen. Demnach nehmen Menschen mit Fibromyalgie die Entstehung von Schmerz genauso wie andere wahr, aber sie sind sehr viel empfindlicher gegenüber Schmerz. Diese verstärkte Schmerzwahrnehmung ist unabhängig von Erwartungshaltung oder übermäßiger Wachsamkeit (Hypervigilanz).

Diese Ergebnisse können durch funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRI) nachgewiesen werden, einer Untersuchungsmethode, die sauerstoffarmes Blut und damit die Bereiche des Gehirns erkennt, die aktiviert sind. Mit Hilfe dieser Technologie konnte Clauws Team zeigen, dass gesunde Personen auf einen moderaten Schmerzimpuls nur minimal reagieren, während Personen mit Fibromyalgie auf den gleichen Stimulus sehr stark reagieren. Das beweist, so Clauw, dass „wenn FM-Patienten sagen, es tut weh, es ihnen wirklich ziemlich weh tut.“

Es gibt Studien, die darüber hinaus belegen, dass es keinen Zusammenhang zwischen dem Schmerz und einer gleichzeitig vorhandenen Depression gibt, aber dass Menschen, die katastrophisieren (d.h. negative Gedanken haben, die Symptome überhöhen und nach dem Muster „das Glas ist halb leer“ denken) tendenziell mehr Schmerzen empfinden.

Clauws Ansätze zum Krankheitsmanagement bei Schmerz ähneln denen des stufenweisen Ansatzes am Hunter-Hopkins Center („The Stepwise Approach“): Aufklärung, pharmakologische Therapie, aerobes Training, alternative Therapie (wie etwa Schlaftherapie, Biofeedback, Akupunktur, Chiropraktik, Elektrostimulation) und kognitive Verhaltenstherapie bzw. Coaching. Er berichtet, es sei gut belegt, dass die folgenden Medikamente hilfreich sind: Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Cyclobenzaprin),

selektive Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) wie Venlafaxin, Duloxetin und möglicherweise auch selektive Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) wie Tramadol.

Es gibt nur schwache Belege für den Nutzen von Wachstumshormonen, 5-Hydroxy-tryptophan, Tropisetron und S-Adenyl-Methionin (SAMe); und es gibt keinerlei Belege, die den Nutzen von nicht-steroidalen Entzündungshemmern (NSAIDs) wie Ibuprofen, Naproxen, etc. oder Corticosteroiden oder Guiafenesin stützen würden. Clauw ist kein Anhänger von Opiaten, Narkotika oder Schlafmitteln bei der Behandlung der Fibromyalgie. Zu den neueren potentiellen Therapien für die Schmerzen bei Fibromyalgie gehören 4-Hydroxybutansäure (GHB, XyremT), Dopaminantagonisten (Roprinolol, Pramipexol) und Neuromodulatoren. Zuletzt hob Clauw hervor, dass es eine starke familiäre Disposition für Fibromyalgie gibt. Verwandte ersten Grades haben ein 8-fach erhöhtes Risiko, an Fibromyalgie zu erkranken. Auch Diatchenko konnte einen Zusammenhang herstellen zwischen Anomalien im COMT-Gen (das das Serotonin im Körper und im Gehirn kontrolliert) und dem Schläfenbein-Unterkiefergelenk. Das bedeutet, dass auf mindestens einem Gen das Schmerzerleben kodiert ist und möglicherweise auch die Neigung, an Fibromyalgie zu erkranken.

Epidemiologie

Rosemary Underhill von der New Jersey CFS Association untersuchte die Prävalenz von chronischer Erschöpfung und CFS bei den Kindern von Müttern mit CFS/ME. Mit Hilfe eines Fragebogens, der unter den Mitgliedern der NJCFSA verteilt wurde, konnten 108 Mütter ermittelt werden, die laut ärztlicher Diagnose an CFS/ME litten. Diese Frauen wurden kontaktiert, um Einzelheiten zu erfragen. Insgesamt gab es von diesen Frauen 220 Nachkommen. 24% der Mütter hatten Kinder mit dokumentiertem CFS/ME oder chronischer Erschöpfung (CF). CFS/ME trat bei 5,5% und chronische Erschöpfung bei 11,4% auf. Jungen und Mädchen waren zu gleichen Teilen

betroffen. Die Hälfte war nach dem 18. Lebensjahr erkrankt. 42% der Nachkommen mit CFS/ME und ein Drittel derer mit chronischer Erschöpfung hatte sich bereits erholt.

Leonard Jason von der DePaul University in Chicago hat die ökonomischen Auswirkungen des CFS/ME berechnet. Er stützte sich dabei auf gemeindebasierte Daten und auf Stichproben von Patienten aus der Tertiärversorgung. Die indirekten Kosten (im Sinne von Produktivitätsverlust) wurden bei 27% gefunden bzw. beliefen sich auf einen jährlichen Einkommensverlust von 20.000 US-Dollar pro Person mit CFS/ME. Die direkten Kosten (für Medikamente, Untersuchungen, Arztbesuche etc.) betrugen für die Personengruppe aus der Tertiärversorgung auf 8764 US-Dollar und bei der gemeindebasierten Gruppe auf 2341 US-Dollar. (Die Patienten aus der Tertiärversorgung waren tendenziell schwerer erkrankt als die aus der gemeindebasierten Gruppe.) Die Gesamtsumme der direkten und indirekten Kosten belief sich also in der gemeindebasierten Gruppe auf 22.341 US-Dollar und auf 28.674 US-Dollar in der Gruppe aus der Tertiärversorgung. Die jährliche finanzielle Belastung für die US-Wirtschaft beläuft sich demnach auf 19,6 bis 25,2 Milliarden US-Dollar.

Ampligen

Dr. William Carter, CEO bei Hemispherx Biopharma, berichtete über die Erfahrungen mit Ampligen gegenüber einer Gruppe von interessierten Ärzten, bevor die eigentliche Sitzung am 13. Januar 2007 begann. Er sagte, dass seit 1980 etwa 1000 Personen mit Ampligen behandelt wurden, wobei etwa 80.000 Dosen dieses experimentellen Medikaments eingesetzt wurden. Die Phase-III-Studien seien positiv verlaufen und würden einen 16%igen Anstieg der Belastungsfähigkeit bei den behandelten Personen zeigen. Die vorläufigen Daten seien bei der Food and Drug Administration (Nahrungsmittel- und Medikamentenbehörde der USA) eingereicht worden, um eine Zulassung für Ampligen zu bekommen. Es gab keinerlei

Spekulationen darüber, wann dieser Zulassungsprozess abgeschlossen sein würde oder wann Ampligen für die Patienten zur Verfügung steht.

Gehirnfunktionen

Ein Überblick über den gegenwärtigen Stand der Forschung zur Gehirnfunktion bei CFS/ME wurde von **Gudrun Lange** (University of Medicine and Dentistry of New Jersey UMDNJ) vorgetragen. Sie beschrieb einige der neurokognitiven Tests, mit denen man die kognitiven Dysfunktionen bei CFS/ME aufzeigen kann und betonte, dass die Tests bei bettlägerigen Patienten (die wahrscheinlich stärker erkrankt sind) und nach maximaler Belastung (z.B. nach Fahrradergometer) sehr viel auffälliger seien.

Radiologische Untersuchungsmethoden, die auffällige Befunde ergeben, sind Magnetresonanztomographie (MRT), Computertomographie, SPECT- und PET-Untersuchungen (bei denen der zerebrale Blutfluss gemessen wird), Wasserstoff-Magnetresonanzspektroskopie oder Magnetresonanzspektroskopie (bei denen Stoffwechselprodukte im Gehirn wie etwa Glucose gemessen werden) und vom Sauerstoffgehalt des Blutes abhängiges funktionelles MRI (fMRI, bei dem die Aktivität in bestimmten Gehirnbereichen abgebildet wird, z.B. als Reaktion auf Schmerzen).

Die Studien haben bisher ergeben, dass die Leistung von Menschen mit CFS/ME genauso exakt ist wie die von gesunden Kontrollpersonen, aber sie benötigen dazu mehr Bereiche des Gehirns – d.h., sie müssen sich mehr anstrengen, um zu den gleichen Ergebnissen zu kommen. Der Schlüssel zu den kognitiven Defiziten bei Menschen mit CFS/ME ist die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung. Außerdem waren die Befunde zu den Stoffwechselprodukten unterschiedlich, je nach Stoffwechselprodukt und Forscherteam.

Ärzte aus Barcelona, Spanien, und Santiago, Chile, stellten ihre Ergebnisse über SPECT-Untersuchungen bei Patienten mit CFS/ME im

Vergleich zu Patienten mit einer Depression dar. **Dr. Garcia-Quintana** zeigte, dass der zerebrale Blutfluss bei den depressiven Patienten (nur) in den Frontallappen vermindert ist, bei den Patienten mit CFS/ME hingegen in den Frontallappen und im Stammhirn. Patienten mit CFS/ME haben auch einen vermehrten Blutfluss im Thalamus (einem Kontrollzentrum für Schmerzen). Nach körperlicher oder geistiger Belastung (wie Puzzles lösen, Kurzgeschichten anhören oder Zahlen würfeln) war bei mehr als 87% der untersuchten Probanden der zerebrale Blutfluss im Frontallappen, im präfrontalen Kortex, im vorderen Temporallappen und im zingulären Kortex deutlich herabgesetzt. Erhöhte Blutwerte der Enzyme Elastase und RNaseL korrelierten mit einem stärkeren Abfall des zerebralen Blutflusses.

Kommentar: Das sind altbekannte Neuigkeiten, die aber die früheren Studien aus den USA bestätigen. Wir wissen seit mehr als einem Jahrzehnt, dass bei Patienten mit CFS/ME der Blutfluss im frontalen und temporalen Kortex sowie im Hirnstamm herabgesetzt ist, und man nimmt an, dass dies zu Problemen mit der Kreativität, der Motivation, dem Gedächtnis (Frontallappen), der Stimmung und dem Gedächtnis (Temporallappen) sowie Schlaf, Erschöpfung und den autonomen Zentren des Gehirnstamms führt. Wir haben auch schon lange gewusst, dass sowohl körperliche als auch geistige Belastung diesen reduzierten Blutfluss bis zu 72 Stunden nach der Belastung noch verstärken. Überraschend ist, dass die erhöhten Werte für Elastase und RNaseL mit dem verminderten Blutfluss korrelieren.

Fumihara Togo (UMDNJ) präsentierte eine kurze, aber elegante Arbeit zur Untersuchung motorischer Leistungen und der dafür benötigten Zeit bei Menschen mit CFS/ME. Dabei sollten die Testpersonen sich auf ein Ziel konzentrieren, in diesem Fall einem Pfeil, der nach rechts oder links zeigte. Sie sollten dann jeweils einen Knopf für den Rechtspfeil und einen für den Linkspfeil drücken. Togo konnte zeigen, dass die motorische Leistung bei Menschen mit CFS/ME normal war, aber dass sie langsamer waren. Im Unterschied dazu hatten Patienten mit einer Depression sowohl

Schwierigkeiten mit der motorischen Leistung an sich als auch mit der Geschwindigkeit.

Eine ähnliche Studie wurde von **Mark Van Ness, Christopher Snell, und Staci Stevens** (University of the Pacific) beschrieben. Sie maßen die einfache Reaktionszeit bei der Antwort auf ein einfaches Ziel und die komplexe Reaktionszeit als Antwort auf ein Ziel, das in einer anderen Information verborgen war. Sie maßen dies jeweils in Ruhe und dann 30 Minuten und 24 Stunden nach einem Belastungstest. Sie fanden heraus, dass Menschen mit CFS/ME sogar in Ruhe ein wenig langsamer reagierten als vergleichbare Kontrollpersonen, 30 Minuten nach körperlicher Belastung am schlechtesten abschnitten und ihre Reaktion 24 Stunden später immer noch verzögert war. Das galt sowohl für die einfache als auch für die komplexe Reaktionszeit.

Hiro Kuratsune (Kansai University, Japan) beschloss diese Vortragsreihe mit einer Zusammenfassung über das, was man über die Gehirnfunktionen bei CFS/ME weiß. Wir wissen:

Bei der Mehrzahl der Menschen mit CFS/ME sind die Befunde im MRT anormal. Man findet zahlreiche hyperintensive T2-gewichtete Läsionen oder Herde und Belege für eine Demyelinisierung. CFS/ME-Patienten mit stärkeren Anomalien im Gehirn sind körperlich tendenziell stärker beeinträchtigt. Die Verminderung des Volumens der grauen Gehirns substanz ist proportional zur Verminderung der körperlichen Aktivität – das heißt, das Gehirn schrumpft bei CFS/ME-Patienten, die inaktiv sind!

Der zerebrale Blutfluss ist vermindert, besonders im zingulären Kortex (der die Aufmerksamkeit und das autonome Nervensystem kontrolliert), in den Temporallappen (die die Stimmung und die Motivation kontrollieren) und in den Frontallappen (Motivation, Kreativität und Kurzzeitgedächtnis). Die Konzentration von Acetylcarnithin ist vermindert, besonders im zingulären Kortex, und die zusätzliche Gabe von Acetylcarnithin kann die Werte für Neurotransmitter wie GABA erhöhen. Glutamin und Aspartat-

Acetylcarnitingaben können ebenfalls die Aufmerksamkeit verbessern. Die 5-Hydroxytryptamin- (Serotonin-) Transporterbindung war bei CFS/ME-Patienten im rostralen zingulären Kortex vermindert, was die Erschöpfung und die Schmerzen erklären könnte.

Verhaltensmedizin

Kognitive Verhaltenstherapie (CBT) und Graded-Exercise-Therapie (GET) werden gemeinhin als die einzigen effektiven Behandlungsmöglichkeiten für CFS/ME betrachtet, hauptsächlich aufgrund des Einflusses von zwei Metaanalysen zur Behandlungsliteratur. (Tatsächlich waren das die einzigen zwei effektiven Methoden, die ausführlich untersucht wurden, aber andere Behandlungsansätze können ebenfalls hilfreich sein.) Leider haben viele Ärzte daraus irrtümlicherweise geschlossen, dass eine psychiatrische Behandlung und energisches körperliches Training für CFS/ME „das Heilmittel der Wahl“ seien. **Dr. Ellie Stein**, eine Psychiaterin aus Calgary, Kanada, hat diesen Irrtum in ihren einführenden Bemerkungen auf eloquente Weise behandelt.

Stein stellte heraus, dass CFS/ME und Fibromyalgie chronische und heterogene Erkrankungen seien, und es sei unwahrscheinlich, dass sie allesamt auf einen einzelnen Behandlungsansatz ansprechen. Es ist nachvollziehbar, dass bei beiden Erkrankungen hohe Raten komorbider psychiatrischer Erkrankungen auftreten – wie etwa eine gedrückte Stimmung und Ängstlichkeit –, aber beides wird nicht als psychiatrische Erkrankung angesehen. Da man kein Medikament kennt, das CFS/ME oder FM heilen könnte, ist es vernünftig, verhaltensmedizinische Interventionen in Betracht zu ziehen.

Die frühesten CBT/GET-Programme beruhten auf falschen Annahmen, nämlich, dass die Vermeidung von Aktivität, die Schwere der Erkrankung, eine vermehrte Beobachtung der Symptome und eine Erregung des autonomen Nervensystems (übererregbares Verhalten) die Symptome verursachen oder perpetuieren würden – in Wirklichkeit sind sie jedoch das

Ergebnis der Erkrankung. Von sieben kontrollierten Studien, in denen diese frühen CBT-Techniken eingesetzt wurden, verliefen nur vier positiv, und die meisten dieser Studien waren nicht beweiskräftig oder schlecht ausgeführt.

Fünf Studien zu Graded-Exercise bei CFS/ME zeigten eine bescheidene Abnahme der Erschöpfung, aber eine Besserung von Schmerzen, Schlaf, autonomen, immunologischen und kognitiven Symptomen konnte nicht belegt werden.

Man vermutet schon lange, dass Menschen, die an „reiner Fibromyalgie“ leiden (d.h., die weniger erschöpft sind und geringere kognitive Dysfunktionen haben) sich leichter körperlich betätigen können, und mehrere Studien haben auch eine vorübergehende Besserung der Schmerzen und der Lebensqualität ergeben, aber viele dieser Effekte waren innerhalb eines Jahres verschwunden. Kognitive Verhaltenstherapie hat sich bei „reiner Fibromyalgie“ als nicht hilfreich erwiesen.

Es gibt keine Studie, in der der Effekt von kognitiver Verhaltenstherapie bei den schwer Erkrankten gemessen worden wäre.

Stein betonte, dass kognitive Verhaltenstherapie und Graded-Exercise keine guten Ergebnisse zeigen, weil viele Patienten keine „dysfunktionalen Krankheitsüberzeugungen“ haben, weil viele bereits an der Grenze ihrer Leistungsfähigkeit agieren und weil die körperliche Belastung den Zustand mancher Patienten sogar noch verschlechtert. Sie empfiehlt das „Stanford Modell“, ein Programm für Menschen mit chronischen Erkrankungen, das auf Aufklärung, Ermutigung und gemeinsamer Verantwortung von Arzt und Patient beruht. Das Stanford Modell befasst sich mit körperlichem Training auf niedrigem Niveau, dem Management der kognitiven Symptome, Ernährung, dem Management von Energie und Schlaf, dem Einsatz von Medikamenten und gemeindenahen Unterstützungsmöglichkeiten, dem Management der Emotionen und dem Umgang mit Ärzten und anderen Personen in der medizinischen Versorgung. Dieses Programm hat sich als hilfreich erwiesen bei Multipler Sklerose, Rheumatoider Arthritis und anderen

chronischen Erkrankungen. Dr. Patricia Fennell hat ebenfalls einen eigenen Behandlungsansatz entwickelt, der auf dem Vier-Phasen-Modell des Coping bei CFS/ME beruht. Bei dieser Methode werden die Patienten ermutigt, Daten zu sammeln, die Kontrolle über die Symptome zu gewinnen, die Verluste zu betrauern und nach einer neuen Identität zu suchen.

Kommentar: Das Buch von Dr. Bruce Campbell „CFIDS and FM Self Help Book“ und seine im Internet angebotenen Kurse „CFIDS and FM Self Help Course“ beruhen auf dem Stanford Modell und sind sehr empfehlenswert (beides ist zugänglich unter www.cfidsselfhelp.org). [Die deutsche Übersetzung einer Broschüre von Bruce Campbell wird gegen geringe Gebühr vom www.fatigatio.de vertrieben, d.Ü.] Die Bücher von Patricia Fennell sind bei Barnes & Noble und anderen Buchläden erhältlich.

Stein fuhr fort und betonte, dass Selbstwirksamkeit (d.h. die vom Betroffenen selbst wahrgenommene Fähigkeit, die Krankheit zu kontrollieren) und das Akzeptieren der Krankheit beide mit positiven Entwicklungen hinsichtlich der körperlichen und seelischen Gesundheit verknüpft sind. Somit sind kognitive Verhaltenstherapie und Graded-Exercise zwar die am meisten untersuchten verhaltensmedizinischen Interventionen, aber die Ergebnisse sind nur von kurzer Dauer und viele Patienten profitieren davon überhaupt nicht. Stein drängt deshalb darauf, andere Behandlungsansätze wie etwa das Stanford Modell zu verfolgen, die patientenfremdlicher sind und deutlich nachweisbare Erfolge haben.

Professor Fred Friedberg (Stony Brook University) bot seinen Studenten einen Kurzlehrgang über CFS/ME und FM an und fand heraus, dass sogar eine kurze Darstellung sachlicher Informationen über diese Erkrankungen schon am Ende des Studiums zu einer positiveren Haltung führten. Zwei Feststellungen, die die Studenten sehr stark befürworteten, waren „Es ist wichtig für die Ärzte, das CFS zu verstehen“ und „Die Patienten sind [NICHT] selbst schuld an ihrer Erkrankung.“

Teilveranstaltung über Kinder und Jugendliche

Obwohl man weiß, dass CFS/ME auch bei Kindern und Jugendlichen auftritt, war das Fehlen einer entsprechenden Falldefinition für Kinderärzte immer ein Hindernis. Zwar hat man üblicherweise die Falldefinition für Erwachsene benutzt (Fukuda, et al., *Annals of IM*, 1994), aber bei Kindern gibt es altersspezifische Probleme und sie schildern andere Symptome als Erwachsene. Um diese Probleme anzugehen, bildete die IACFS die Arbeitsgruppe „**Pediatric Case Definition Working Group**“ mit den Drs. Jason, Bell, DeMeirleir, Gurwitt, Jordan, Lapp, Miike, Torres-Harding und Van Hoof. Mehr als ein Jahr untersuchte diese Kommission verschiedene Ansätze zur Diagnose und entwickelte eine neue Falldefinition, Fragebögen und einen Auswertungsbogen für Kinderärzte. In dieser neuen Definition werden die besten Aspekte der Fukuda Definition mit den besten Aspekten der Kanadischen Definition (*Canadian Clinical Definition of ME/CFS*, Carruthers, et al, *JCFS* 11(1):7-115, 2003) kombiniert. Dazu wurden zwei Fragebögen mit altersentsprechenden Fragen erstellt – für Kinder unter 11 Jahren und für Jugendliche zwischen 11 und 18 Jahren.

Um die Diagnose eines CFS/ME bei Kindern und Jugendlichen stellen zu können, müssen jeweils Symptome aus den folgenden fünf Kategorien vorhanden sein:

- Zustandsverschlechterung nach Belastung
- Nicht erholsamer Schlaf oder Störungen des Schlafes hinsichtlich Schlafdauer oder Schlafrhythmus.
- Muskel-, Gelenk-, Bauch- oder Kopfschmerzen
- Zwei oder mehr neurokognitive Manifestationen.
- Und mindestens ein Symptom aus zwei der folgenden drei Kategorien: (1) autonome Manifestationen, (2) neuroendokrine Manifestationen oder (3) immunologische Manifestationen.

Man hofft, dass diese **Falldefinition für Kinder und Jugendliche** zu einem sachgerechteren Erkennen von Kindern und Jugendlichen mit CFS/ME führen wird. Ein Artikel über die Entwicklung und den Einsatz der Definition wird in

Kürze im Journal of Chronic Fatigue Syndrome erscheinen. Der Artikel, die Fragebögen und der Auswertungsbogen sind online zugänglich unter www.cfstreatment.info, www.aacfs.org und www.drlapp.net .

[Zur Falldefinition für Kinder und Jugendliche siehe auch Artikel des Monats September 2007 auf dieser Website, d.Ü.]

Elke Van Hoof (Vrije Universiteit Brussel, Belgien) berichtete darüber, wie Jugendliche mit CFS/ME ihre soziale Umgebung wahrnehmen. Sie untersuchte 27 belgische Jugendliche (Durchschnittsalter 16 ± 3 Jahre), von denen dreiviertel junge Mädchen waren. Bei 48% war der Beginn der Erkrankung plötzlich, und es dauerte etwa 1½ Jahre, bis sie eine Diagnose erhielten. Nur 22% waren in der Lage, die Schule komplett zu besuchen, und mehr als die Hälfte (52%) berichteten über Konflikte in der Schule. Ein Drittel (33%) bekam Hilfe durch Lehrer oder Mitschüler, um beim Unterrichtsstoff mithalten zu können, 82% mussten häufig dem Unterricht fernbleiben und 70% erhielten Noten, mit denen sie das Klassenziel nicht erreichten. 40% beteiligten sich gelegentlich an außerschulischen Aktivitäten, aber 48% konnten außerhalb der Schule an keinerlei sozialen Aktivitäten teilnehmen. Van Hoof schloss daraus, dass CFS/ME bei Jugendlichen zu sozialer Isolation führen kann, zu Benotungen, die unterhalb der tatsächlichen Leistungsfähigkeit liegen und zu lückenhaftem Schulbesuch. Dadurch sind Jugendliche mit CFS/ME anfällig für ein geringes Selbstwertgefühl und für eine niedrige Selbstwirksamkeit.

Posterpräsentationen

Jedes Jahr werden Dutzende von zukünftigen Artikeln zur Begutachtung durch die Wissenschaftskommission eingereicht. Üblicherweise werden die besten Arbeiten der ganzen Versammlung vorgestellt und die weniger soliden Studien werden als Poster in einem angrenzenden Raum oder an den Wänden des Versammlungssaales präsentiert. In diesem Jahr war die Qualität der Papiere so gut, dass mehrere Autoren von Posterpräsentationen

gebeten wurden, dem Auditorium eine kurze Zusammenfassung ihrer Ergebnisse vorzustellen.

C. Lennartsson vom Karolinska Institute (Schweden) bestätigte frühere Berichte, nach denen Intervalltraining auf niedrigem Niveau bei CFS/ME gut toleriert wird. Sie wurde gefolgt von **Mark Van Ness** (University of the Pacific), dessen Sportphysiologie-Team Stoffwechsel- und immunologische Reaktionen nach körperlicher Belastung untersuchte. Sie bestätigten, dass die maximale aerobe Kapazität (maximaler Sauerstoffverbrauch VO_2) bei Menschen mit CFS/ME im Vergleich zu gesunden Menschen mit vorwiegend sitzender Lebensweise herabgesetzt ist (24,3 ml/min/kg verglichen mit 31,4 ml/min/kg) und dass die Sauerstoffkapazität an der anaeroben Schwelle ebenfalls herabgesetzt war. Sie haben einen neuen Maßstab eingeführt (DVO_2 / D zur Beurteilung der Arbeitsbelastung), die bei Menschen mit CFS/ME ebenfalls sehr viel niedriger ist als bei den Kontrollpersonen (7,7 bei CFS/ME verglichen mit 8,9 bei den Kontrollpersonen, bei denen Werte <8 deutlich anormal sind). Die Laktatwerte im Serum waren bei Menschen mit CFS/ME erhöht, was auf einen anormal frühen Übergang in den anaeroben Stoffwechsel schließen lässt.

Pat Fennell (CEO bei Albany Health Management) beschrieb einen Paradigmenwechsel, den sie in der Patientenpopulation beobachtet, nämlich eine Verschiebung von der Akutversorgung hin zur Konzentration auf die Versorgungsnotwendigkeiten bei chronischer Krankheit. Sie diskutierte kurz ihr Vier-Phasen-Modell und das Wagner-Modell zum Management chronischer Krankheiten. Sie bat die Ärzte dringend, darauf zu achten, ob ein Patient auf eine Therapie reagiert oder nicht, ob psychologische Unterstützung nötig ist, ob der Behindertenstatus unvermeidlich ist und ob die Interventionen der jeweiligen Krankheitsphase angemessen sind.

Garth Nicholson stellte die Hypothese auf, dass die Funktion der Mitochondrien bei CFS/ME beeinträchtigt ist und dass eine Ersatztherapie mit essentiellen Fettsäuren die Funktion der Mitochondrien der Patienten

verbessern und Menge der freien Radikalen (Reactive Oxygen Species, oder ROS) vermindern könnte. In zwei Studien erzielten Patienten, die mit Glycophospholipiden und „guten“ Bakterien ([NT-Faktor](#)) behandelt wurden eine Verminderung der Erschöpfung bis zu 43%.

Daniel Blockmans (Leuven, Belgien) berichtete über eine randomisierte placebokontrollierte Cross-over-Doppelblindstudie an 60 Patienten mit CFS/ME, denen täglich 20mg Methylphenidate (RitalinT) verabreicht wurden. Die Testpersonen erhielten über 4 Wochen hinweg entweder das Stimulans oder ein Placebo, und dann wurde die Behandlung für weitere 4 Wochen gewechselt. Blockmans zeigte anhand des SF-36, der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS – einem klinischen Instrument zur Erfassung von Angst und Depressivität, d.Ü.) und visuellen Analogskalen für Schmerzen, Kognition, Erschöpfung und anderen Symptomen, dass die stimulierende Medikation bei 17% der Fälle die Erschöpfung und die Konzentration signifikant verbesserte.

F. Garcia-Fructosa (Clínica CIMA, Barcelona) lieferte ebenfalls ein Poster über die Wirkung von Modafinil (Provigil) bei Menschen mit CFS/ME vor, einem anderen Stimulans. Modafinil verminderte die Tagesschläfrigkeit bei den 31 behandelten Patienten mit CFS/ME um durchschnittlich 25%. Jedoch berichteten 65% der Patienten über Nebenwirkungen (meist Ängstlichkeit, Panik, Reizbarkeit oder Herzklopfen, und 5 Patienten mussten die Teilnahme an der Studie abbrechen. Das Medikament hat jedoch keinen negativen Einfluss auf den Schlaf gehabt.

Kommentar: Wir haben ebenfalls beobachtet, dass CFS/ME-Patienten mit übermäßigem Schlafbedürfnis und/oder ausgeprägter Tagesschläfrigkeit auf stimulierende Medikation sehr gut ansprechen. Manche berichten auch über eine Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit. Nach unserer Erfahrung sind die Nebenwirkungen gewöhnlich nur geringfügig, wenn die Patienten mit einer niedrigen Dosis anfangen und diese dann langsam steigern.

Staci Stevens (Workwell, University of the Pacific) setzte den SF-36 Fragebogen ein, um die Zustandsverschlechterung 10 Minuten nach Belastung auf einem Fahrradergometer zu überprüfen. Auch wenn die Patienten und die Kontrollpersonen vor der Belastung und 7 Tage danach ähnliche Ergebnisse erzielten, benötigten die Kontrollpersonen nur einen Tag, um sich zu erholen, während von den CFS/ME-Patienten selbst zwei Tage danach sich noch keiner erholt hatte und die Hälfte 5 bis 6 Tage brauchte, um sich zu erholen.

Kenny DeMeirleir (Vrije Universiteit Brussels, Belgien) berichtete, dass 20-25% der belgischen Bevölkerung unter Laktose- und Fruktoseintoleranz litten, während 71% der Patienten mit CFS/ME eine Intoleranz gegenüber Fruktose haben (Fruchtzucker, Bohnen, Blumenkohl, Kohl und, tatsächlich, Brüsseler Sprossen [Rosenkohl]). Die Laktoseintoleranz war mit 20% bei den Menschen mit CFS/ME ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung.

Jonathan Kerr (St. George's University, London) hat ausführliche Untersuchungen zur Genomik und Proteomik bei CFS/ME-Patienten durchgeführt. Dieses Mal berichtete er über [miRNA](#) und kurze [non-coding RNA-Sequenzen](#), die im Zellkern produziert werden, in das Zytoplasma wandern und die Translation regulieren (zelluläre Proteinsynthese). Kerr untersuchte 15 Personen mit CFS/ME und 30 Kontrollpersonen und fand bei den CFS/ME-Patienten 4 besondere miRNAs.

Paul Cheney berichtete, dass bei CFS/ME-Patienten in der Ultraschallkardiographie während des Kipp-Tisch-Tests Belege für eine diastolische Dysfunktion gefunden wurden. Dies scheint frühere Forschungsergebnisse über eine diastolische Dysfunktion bei der [Impedanzkardiographie](#) zu bestätigen und stimmt überein mit der bekannten Mangelfunktion der Mitochondrien bzw. der zellulären Energieproduktion bei Patienten mit CFS/ME und FM. **Kommentar:** In unserer Praxis haben wir Impedanzkardiogramme von mindestens 8 CFS/ME-Patienten bekommen, in denen wir nur unbedeutende diastolische Dysfunktionen sehen konnten,

Abweichungen, die auch bei Gesunden vorkommen. Wiederholte Ultraschallkardiographien (jedoch nicht beim Kipptisch-Test) bei mehreren Personen zeigten KEINE bedeutsamen Abweichungen.

Teilveranstaltung zu Genetik und Proteomik

Suzanne Vernon, Leiterin des Projekts Human Genomics bei den CDC, definiert Genomik als das Studium der Funktionen und Wechselwirkungen genetischen Materials im Genom, einschließlich der Beeinflussung durch Umweltfaktoren. Genetik hingegen beschäftigt sich mit der Untersuchung des einzelnen Gens. Sie beschrieb dann mehrere Verfahren zur Erstellung von Genexpressionsprofilen wie etwa [Microarrays](#), Genchips und [RT-PCR](#). Solche hochentwickelten Verfahren werden von den CDC und anderen Forschern eingesetzt, um das CFS/ME-Puzzle zu lösen.

Eines der hilfreichsten Verfahren erkennt selbst kleinste Genveränderungen, die man als [Single Nucleotide Polymorphism](#) oder SNPs (sprich „Snip“) bezeichnet. Beispielsweise kann eine gesunde Gensequenz von Nukleotiden aus der Sicht eines Genetikers so aussehen: TGCCGAT. Ein abweichendes Gen kann so aussehen: TTCCGAT.

Diese eine kleine Veränderung bezeichnet man als SNP und kann benutzt werden um: (1) zu verstehen, wer für CFS/ME anfällig ist, (2) als Marker für die Erkrankung oder möglicherweise (3) als Anhaltspunkt für eine Behandlung.

Bestimmte [Polymorphismen](#) bringt man mit speziellen Patientengruppen in Verbindung. So war das Team von Vernon beispielsweise in der Lage, normale, gesunde Personen, Menschen mit allgemeiner Erschöpfung und Menschen mit CFS/ME allein auf der Basis spezifischer Muster von Sequenzvariationen zu identifizieren. Menschen mit CFS/ME wurden in mehrere unterschiedliche, genetisch definierte Untergruppen eingeteilt.

CFS/ME ist jedoch schwer zu untersuchen, weil es offensichtlich nicht nur von einem einzelnen Gen bestimmt wird und die Gene sich auch im Laufe der Zeit verändern (d.h., sie sind „[epigenetisch](#)“).

Bei der Proteomik handelt es sich um die Erforschung der intrazellulären Proteine, insbesondere ihrer Struktur und ihrer Funktionen. Während das Genom eine relativ konstante Einheit ist, unterscheidet sich das Proteom von Zelle zu Zelle und verändert sich ständig durch die Wechselwirkungen mit dem Genom und der Umwelt.

Estibaliz Olano stellte ihre Arbeit über Genexpressionsprofile bei schweren Formen von FM und CFS vor. Sie und ihre Kollegen bei Progenika Biopharma (Barcelona) stellten die Hypothese auf, dass Menschen mit CFS und FM durch ihre Gene unterschieden werden könnten. Aus einem Pool von 2000 Personen untersuchten sie 186 Frauen mit FM und 217 Frauen mit CFS/ME. Diese Personen wurden durch spezielle Fragebögen in „schwere“ bzw. „leichte bis mittelschwere“ Fälle eingeteilt. Durch die Erstellung von SNP-Profilen war es möglich, die schweren CFS/ME-Fälle von den weniger schweren Fällen zu unterscheiden. Diese SNPs gehörten zu 6 wichtigen genetischen Bereichen, die zum klinischen Verständnis des CFS/ME passen: COMT, THP, DOPA, 5HT (diese Gene kontrollieren die Neurotransmitter), POMC (produziert [Adrenocorticotropin](#), [Melanotropine](#), und [Melanocyten-stimulierende Hormone](#)), [Glucocorticoide](#) und [Corticotropinrezeptoren](#), [Interleukine](#) (Zytokinproduktion), NOS (Stickoxidproduktion), TNF (weitere Produktion von Zytokinen).

Es wurden darüber hinaus 15 SNPs identifiziert, mit denen man CFS/ME-Patienten von FM-Patienten mit einer 53%igen Sensitivität und einer 95%igen Spezifität unterscheiden konnte.

Kommentar: Diese Arbeiten eines kommerziellen Labors in Spanien stimmen mit den Ergebnissen der CDC (siehe unten) und anderen Studien zur Genomik überein. Eine solche Bestätigung macht es wahrscheinlicher,

dass die Genomik uns beim Verständnis des CFS/ME und der FM helfen kann und uns möglicherweise einen Marker für diese Erkrankungen liefern wird.

M.S.Rajeevan berichtete über die Ergebnisse der Genomikstudien der CDC. Diese kamen zu dem Schluss, dass die SNPs CFS/ME mit einer Dysregulation der HPA-Achse in Verbindung bringen, mit immunologischen Dysfunktionen und hohen Werten an sogenanntem „Allostatic Load“, d.h. chronischem Stress [„Allostatic Load“ ist ein Begriff, der geprägt wurde, um die kumulativen Auswirkungen von chronischer oder unangebrachter Anpassung an Veränderungen auf den Körper zu beschreiben, d.Ü]. Aus der Wichita Hospital Study der CDC wurden 137 Personen ausgewählt, die man in fünf eindeutig unterscheidbare Gruppen einteilen konnte. Fünf genomische Marker für Glucocorticoid-Rezeptoren waren bei CFS/ME-Patienten häufiger als bei Menschen mit nur chronischer Erschöpfung und solchen, die nicht unter Erschöpfung litten. Drei Serotonin-Rezeptor-Marker wurden mit CFS in Verbindung gebracht, im Unterschied zu chronisch Erschöpften und nicht an Erschöpfung leidenden Individuen.

James Baraniuk (Georgetown University, Washington DC) führte Studien zur Proteomik bei CFS/ME durch. Er definierte das Proteom als „eine Gruppe von Proteinen in einer Zelle, einem Abschnitt oder einem Individuum.“ Er stellte die Hypothese auf, dass in der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit möglicherweise Anomalien zu finden sind, denn Dysfunktionen des zentralen Nervensystems treten bei CFS, FM und Golfkriegssyndrom häufig auf. Er untersuchte die Hirn-Rückenmarksflüssigkeit von 52 Personen, von denen die meisten die internationalen Kriterien für CFS/ME erfüllten.

Im ersten Teil seiner Studie konnte er 10 Proteine identifizieren, die sowohl bei CFS/ME als auch beim Golfkriegssyndrom vorkommen, die aber bei gesunden Personen nicht auftreten. Im zweiten Teil seiner Studie fand man bei CFS/ME-Patienten Keratine [Gerüsteiweiße] und Orosomukoide [Glycoproteine], die man bei Kontrollpersonen nicht fand. Die 10 Proteine, die bei der ersten Studienkohorte von CFS/ME-Patienten gefunden wurden,

stimmten mit den Proteinabweichungen in der zweiten Studienkohorte überein. Baraniuk schätzte die Wahrscheinlichkeit, dass dies ein zufälliges Auftreten war, auf eins zu eine Million!

Baraniuk fand im Proteom Belege für: ein Ungleichgewicht von Protease und Antiprotease, strukturelle Schäden, vaskuläre Dysregulationen, leptomeningeale Aktivierung und Behebung struktureller Schäden. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass das normale „CFS-bezogene Proteom“ in der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit bei CFS, FM und Golfkriegssyndrom eine gemeinsame Pathophysiologie aufweist. Dieses Proteom findet man NICHT bei gesunden Kontrollpersonen.

Zum Schluss trug **Frederick Albright** (University of Utah) seine Arbeit vor. Mit Hilfe von Genealogie untersuchte er, ob es Belege für einen erblichen Faktor bei CFS/ME gibt. Die Datenbank der Mormonen umfasst mit den ursprünglichen Einwanderern in Utah und deren Nachkommen über 10 Generationen hinweg insgesamt 2,2 Millionen Menschen. Die Krankengeschichten wurden seit 1994 mit genealogischen Daten abgeglichen. Auf diese Weise ist es möglich, die Vererbung von CFS im Verlauf der letzten 16 Jahre zu verfolgen. Albright konnte 551 Abkommen mit CFS ermitteln (65% weiblich, 35% männlich).

Er stellte zunächst die These auf, dass, wenn CFS vererbbar ist, es bei nahen Verwandten von CFS-Patienten häufiger vorkommen müsse. Tatsächlich ist das Risiko eines Verwandten ersten Grades, an CFS zu erkranken 7,68-fach erhöht, während das Risiko für einen Verwandten zweiten Grades 2,54-fach erhöht ist. Das lässt darauf schließen, dass CFS in der Tat vererbbar ist.

Die zweite Hypothese bestand darin, dass, wenn CFS gehäuft in Familien vorkommt, die Fälle von CFS näher verwandt sein müssten als Kontrollpersonen. Mit Hilfe von komplizierten Analysen konnte er zeigen, dass der Verwandtschaftsgrad bei den CFS-Fällen 4,13 Einheiten betrug und die Verwandtschaftsgrad bei den Kontrollpersonen nur 2,81, also statistisch

signifikant war. Demnach scheint CFS/ME sowohl familiär gehäuft aufzutreten als auch vererbbar zu sein.

Neue Verfahren

Eines der faszinierendsten und praxisnahesten Papiere wurde von **Akikazu Sakudo** von der Universität in Osaka, Japan, eingereicht, wo dieser mit **H. Karutsune, Y. Watanabe** und anderen Forschern zusammenarbeitet. Sakudo beschrieb, dass man sichtbare und Nah-Infrarot-Spektroskopie einsetzen kann (die üblicherweise eingesetzt wird, um den Reifegrad und die Qualität von Früchten zu untersuchen), um CFS/ME-Patienten von normalen, gesunden Kontrollpersonen zu unterscheiden. Man scannte das Serum und einfach den Daumen der Personen und analysierte die Ergebnisse mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse („principal component analysis“ – PCA) und der sogenannten SIMCA-Analyse („soft independent modeling of class analogy“). Das Ergebnis war eine klare Unterscheidung zwischen normalen, gesunden Personen und Personen, die nach den internationalen Fallkriterien (Fukuda oder CDC) an CFS/ME leiden.

Kommentar: Das ist wie bei Star Trek! Die japanischen Forscher haben einfach einen Apparat, den sie ähnlich wie eine Pistole in der Hand halten, benutzt und damit ein Reagenzglas mit Serum oder einfach den Daumen eines Patienten gescannt, und die Nah-Infrarot-Spektroskopie zeigte sofort an, ob es sich um einen CFS/ME-Patienten handelte oder nicht. Die Anwendung dieser Methode dauert nur eine Sekunde und erfordert auf Seiten des Untersuchers keine speziellen Kenntnisse! Obwohl man mit diesem Spektroskop 100% der gesunden Personen und 42 der 45 CFS/ME-Patienten (also 93% der Patienten) ermitteln konnte, ist noch nicht bekannt, ob man mit dieser Technologie CFS/ME-Patienten von Personen mit anderen Erkrankungen wie Multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis oder Depressionen unterscheiden kann. Wenn sich das als erfolgreich erweist, könnte dieses relativ kostengünstige (3000 \$ - 8000\$) und unschädliche Gerät eine schnelle und definitive Diagnose bieten und die Skeptiker

endgültig zum Schweigen bringen. [Gott sei Dank kann man mit der sichtbaren Nah-Infrarot-Spektroskopie nicht heilen, sonst würde ich am Ende meinen Job verlieren und durch eine Maschine ersetzt werden!]

Virale und immunologische Wechselwirkungen

Virale Infektionen haben lange im Verdacht gestanden, die Ursache des CFS/ME zu sein, aber es konnte hierfür nie ein infektiöses Agens identifiziert werden. Ein ähnlicher Standpunkt besagt, dass ein Virus CFS/ME zwar auslösen kann, dass aber dann eine anormale biochemische Veränderung die Krankheit perpetuiert. Dies hat man als „hit-and-run“-Theorie bezeichnet [das Virus „schlägt zu“, ist aber dann verschwunden, d.Ü].

Ron Glaser (Ohio State University) hat eine andere Möglichkeit untersucht, nämlich, dass latente Viren oder sogar Teile von Viren innerhalb der Zellen unserer Patienten anormale Proteine produzieren, die zur Immundysregulation, zur Zytokinproduktion und zu niedriger Funktionalität der T-Zellen oder der natürlichen Killerzellen führen. Viren oder Viruspartikel können Zellen dazu veranlassen, Proteine und Enzyme zu produzieren, von denen manche die Zelle schädigen können. Glasers Team injizierte Mäusen ein Enzym (dUPTase), das vom Epstein-Barr-Virus kodiert wird. Dann wurde die Immunfunktion und das Verhalten der Mäuse überwacht. Die Lymphozyten der Mäuse waren schlechter in der Lage, sich zu replizieren, und die „behandelten“ Mäuse verloren an Gewicht, hatten erhöhte Temperatur und bewegten sich langsam.

Glasers Team konnte sehr schön zeigen, dass auch Stress und Alter die Aktivierung latenter Viren beeinflussen. Geriatrische Patienten beispielsweise hatten sehr viel höhere Antikörper-Titer des Epstein-Barr Early Antigen (EA) und des Capsid IgG (VCA-IgG) als junge Erwachsene. Und als man die Antikörper-Titer bei Schülern zu verschiedenen Zeiten im Schuljahr maß, konnte man feststellen, dass die Titer in den Prüfungsperioden bis zum vierfachen Wert anstiegen und während der Sommerferien auf moderate Werte abfielen.

Kommentar: Das ist für alle diejenigen nicht überraschend, die die periodische Wiederkehr von Lippenbläschen durch Herpesviren oder das Wiederauftreten von Gürtelrose (Herpes Zoster) nach Stressperioden erlebt haben. Der Punkt ist aber, dass latente Viren wie VZV, EBV und HHV6 sich in Stressperioden reaktivieren können und dann immunologische Veränderungen und sogar Anzeichen von Krankheit hervorrufen. Da EBV ein onkogenes Virus ist, äußerte Glaser die Vermutung, es sei denkbar, dass eine solche Reaktivierung B-Zell-Lymphome verursachen könne. So weit ich weiß, ist ein solcher Verdacht bei CFS/ME noch nicht erhärtet worden.

Eine Frage, die häufig aufkommt, ist: „Welchen Test sollten wir einsetzen, um chronische Reaktivierungen von Viren wie HHV6 und EBV zu entdecken?“

Dharam Ablashi (HHV6 Foundation, Nevada) hob hervor, dass eine Reaktivierung von Viren sehr viel stärker mit CFS/ME verbunden ist als bloß Titer von latenten Antikörpern. Er untersuchte mehrere Verfahren zur Messung viraler Präsenz. Eine qualitative [PCR](#) des Gesamtblutes konnte nicht zwischen aktiver und latenter Infektion unterscheiden, und es gab im Serum zu wenige Virenpartikel, als dass diese Untersuchungsmethode sinnvoll wäre. Auf eine aktive Infektion kann über die quantitative PCR geschlossen werden, über die „nested PCR“ und die Analyse des zytopathischen Effekts, aber diese Verfahren sind schwierig, teuer und für den Kliniker nicht immer zugänglich. Ablashi lieferte jedoch Belege dafür, dass stark erhöhte Titer (>1:320 oder 1:640) beim handelsüblichen Immunfluoreszenz-Assay (IFA) für das IgG benutzt werden können, um die Patienten zu identifizieren, bei denen man eine aktive Infektion vermutet.

Kommentar: Wir wissen jetzt, dass hohe Titer von EBV- oder HHV6-IgG wahrscheinlich die Folge einer Reaktivierung sind, und dass diese möglicherweise durch eine antivirale Therapie angegangen werden kann.

Susan Levine, die in NY City eine Privatpraxis unterhält, und andere Forscher untersuchten bei CFS/ME-Patienten die IgG-Werte auf HHV6 und die Early-Antigen-Titer auf EBV. 45% dieser CFS/ME-Patienten hatten Titer

von >1:320 auf EBV und 35% hatten Titer von >1:320 auf HHV6, während keine der 11 Kontrollpersonen solche erhöhten Titer aufwies. Das lässt darauf schließen, dass eine Untergruppe von CFS/ME-Patienten an einer chronischen Infektion mit EBV und/oder HHV6 leidet.

Zytokine sind biochemische Substanzen des Immunsystems, die Symptome einer viralen Infektion verursachen können wie etwa Fieber, Halsschmerzen, geschwollene Lymphknoten, Schmerzen etc. **Brian Gurbaxani** (CDC, Atlanta) beschrieb eine einfache, aber hilfreiche Studie, die erhöhte Werte eines pro-inflammatorischen Zytokins, des Interleukin 6 (IL-6) bei CFS/ME-Patienten aufzeigte. Sein Team konnte belegen, dass die erhöhten IL-6-Werte proportional zur Schwere der CFS/ME-Symptome waren, aber auch mit dem Verhältnis von Bauch- und Hüftumfang (einem Maßstab für die allostatische Ladung oder „Stress“) und dem C-reaktiven Protein (CPR), einem Entzündungsmarker, korrelierten. Dieses Ergebnis unterstützt die Hypothese, dass ein andauernder entzündlicher Prozess zu den CFS-Symptomen beitragen könnte.

John Chia (EV Med Research, California) berichtete über Enteroviren-Infektionen bei CFS/Patienten mit gastrointestinalen Problemen. Enteroviren (eine Gattung von RNA-Viren, zu denen Echoviren, Coxsackie-Viren, und das Polio-Virus gehören) wurden von britischen Forschern bei CFS/ME-Patienten gefunden, wurden aber in den USA bislang nicht viel erforscht. Chia entnahm 108 CFS/ME-Patienten mit Oberbauchbeschwerden Magenbiopsien und darüber hinaus 12 Gesunden und 9 Patienten mit anderen gastrointestinalen Störungen. 100 der Biopsien von Patienten zeigten eine zumindest leichte chronische Entzündung, von denen 5 eine Infektion mit *Helicobacter pylori* aufwiesen. 86 (86/108=80%) waren positiv auf VP1 (enterovirales Kapsid-Protein), während nur zwei von 21 (10%) der Kontrollpersonen positiv waren. Enterovirale RNA wurde bei 5 der 15 darauf untersuchten Biopsien gefunden (33%). Demnach könnten enterovirale Infektionen bei einer Untergruppe von Menschen mit CFS/ME mit gastrointestinalen Beschwerden eine Rolle spielen.

Obwohl die Belege nicht so zwingend sind wie bei anderen infektiösen Erregern, berichten **Garth Nicholson** (Institute for Molecular Medicine, California) und Kollegen weiterhin über positive PCR-Befunde auf verschiedene Mycoplasmen bei CFS/ME-Patienten und Opfern des Golfkriegs-Syndroms.

Zusätzliche Posterpräsentationen

Tae Park (Seoul, South Korea) berichtete erneut über seine beachtlichen Erfolge in der Behandlung von CFS/ME-Patienten mit einem Gramm intravenösem Gamma-Globulin wöchentlich über einen Zeitraum von 6 Monaten. Außerdem achtete er bei seinen Patienten auf die Ernährung, ausreichende Salz- und Wasseraufnahme, regelmäßige körperliche Betätigung und Schlafmanagement. Er berichtete über 50 Patienten (28 männlich, 22 weiblich), die alle sehr schwer an CFS/ME erkrankt waren. 25 der 28 Männer erholten sich so weit, dass sie wieder arbeitsfähig wurden (auf der Karnofsky-Leistungsskala erzielten sie Werte zwischen 40 und 90; die Fatigue Impact Scale ergab Werte zwischen 120 und 20-40). 18 der 22 Frauen erholten sich ebenfalls beträchtlich (Karnofsky-Skala zwischen 40 und 80; Fatigue Impact Scale 125 bis 40-50).

Kommentar: Vier große Studien, in denen zur Behandlung von CFS/ME intravenös verabreichtes Gammaglobulin eingesetzt wurde, haben unterschiedliche Ergebnisse erbracht – zwei waren erfolgreich, zwei nicht. Park hat sehr guten und fortgesetzten Erfolg mit seinem Behandlungsansatz, aber möglicherweise trägt auch die Begleittherapie oder die regelmäßige intravenöse Flüssigkeitszufuhr zu seinem Erfolg bei?

Zum Schluss stellte **Jacob Teitelbaum** (Annapolis Research Center, Maryland) eine Posterpräsentation zu seiner neuesten Modebehandlung mit D-Ribose vor. Ribose ist ein Zucker (ein ganz anderer wie der übliche Haushaltszucker), der von den Zellen und speziell von den Mitochondrien zur Energieproduktion genutzt wird. Andere Studien haben nahegelegt, dass eine Nahrungsergänzung mit D-Ribose die zelluläre Energie im Herzmuskel und in

den Skelettmuskeln erhöhen kann. Teitelbaums Pilotstudie umfasste 41 CFS/ME-Patienten, die über einen Zeitraum von etwa zwei Wochen täglich dreimal 5 Gramm D-Ribose einnahmen. In visuellen Analogskalen berichteten 66% der Patienten über eine deutliche Besserung während der Studie, mit einem durchschnittlichen Anstieg der Energie um 42% und einem 30%igen Anstieg im allgemeinen Wohlbefinden.

Kommentar: Wenn sich das bestätigt, wäre das eine großartige Neuigkeit! Ich habe jedoch Bedenken, dass sich die Ergebnisse aufgrund der kurzen Behandlungsdauer leicht innerhalb des Placeboeffekts bewegen können. Außerdem ist die subjektiv empfundene Besserung die eine Sache, aber bessern sich auch irgendwelche objektiv zu messenden Parameter? Teitelbaum sagte, dass eine randomisierte kontrollierte Studie im Gang sei, so dass wir möglicherweise bald mehr wissen.

Schlussfolgerungen

Es war eine großartige und hochinteressante Konferenz, vielleicht die beste, die je über CFS/ME abgehalten wurde. Die Menge der Informationen war so überwältigend, dass ich zwei Wochen danach noch immer damit beschäftigt bin, sie zu sortieren.

Die Anzahl und die Qualität der eingereichten Arbeiten macht deutlich, dass die CFS/ME-Forschung zu gedeihen beginnt und dass auf diesem Gebiet jetzt etliche andere Länder den USA Konkurrenz machen. Besonders produktiv waren in diesem Jahr Japan, Belgien, Spanien, Schweden und Großbritannien.

Zwei herausragende Ereignisse während der Konferenz war die Entscheidung der IACFS, den Namen CFS in CFS/ME zu ändern und die Einführung der Falldefinition für Kinder und Jugendliche. Ich bin sicher, dass beide Empfehlungen tiefgreifende und positive Auswirkungen haben werden.

Es gab mehrere Themen, die die gesamte Konferenz durchzogen: Die Forscher widmen sich vermehrt den spezifischen Symptomen wie

Erschöpfung, Schmerzen und Schlaf und weniger dem Syndrom als Ganzem. Genomik und Proteomik bestätigen eindeutig die bisherigen Theorien über die Pathophysiologie, und man kann Hoffnung haben, dass damit ein Marker und der Schlüssel für die Ursachen der Erkrankung gefunden wird sowie eine Möglichkeit, die Betroffenen in Untergruppen zu unterteilen. In dem Maße, wie die Forschung eine Ebene „tiefer“ stattfindet, also auf molekularer Ebene, werden die Unterschiede zwischen CFS/ME und FM deutlicher. Die Notwendigkeit zur Bildung von Untergruppen wird mehr und mehr erkannt. Zur Zeit ziehen die Forscher Untergruppen nach Kriterien in Betracht wie männlich/weiblich, akuter/schleichender Beginn, Schwere der Erkrankung und Vorliegen von Fibromyalgie oder nicht. Die Centers for Disease Control (CDC) empfehlen dringend spezifische Instrumentarien zur Dokumentation der Symptome, des Funktionsstatus' und der Übereinstimmung mit den Fukuda Kriterien, die aber noch nicht auf breiter Basis eingesetzt werden. Eine Folge davon ist, dass nicht klar ist, was gemeint ist, wenn ein Autor behauptet, dass seine Studienkohorte „den internationalen (oder CDC-) Kriterien entspricht“. Und es ist ganz offenkundig, dass das Konzept von Viren oder latenten Infektionen als perpetuierender Faktor bei CFS/ME wieder Vorrang bekommt.

Was habe ich also persönlich gelernt, das mir bei Diagnose und Behandlung hilfreich sein wird? Zu allererst werde ich empfehlen, auf Elastase, RNase-L, C-reaktives Protein, ausgewählte Zytokine und die Reagibilität der natürlichen Killerzellen zu testen, weil dies objektive Marker für die Pathophysiologie und die Schwere der Erkrankung sind und weil man mit ihnen die Reaktion auf eine Therapie überwachen kann. Ich werde bei kardiopulmonaren Belastungstests ein Test-Retest-Vorgehen empfehlen, weil damit die herabgesetzte funktionelle Leistungsfähigkeit sowie die Zustandsverschlechterung nach Belastung bestätigt werden kann – etwa für Rentenverfahren oder die Feststellung des Behinderungsgrades. Ich werde mehr Untersuchungen im Schlaflabor empfehlen, weil die Mehrzahl der Menschen mit CFS/ME und Fibromyalgie behandelbare Schlafstörungen

haben, die man nur mit Hilfe einer [Polysomnographie](#) identifizieren und überwachen kann. Ich werde einen mehr multi-disziplinären Ansatz empfehlen, also für diejenigen, die schwer depressiv sind oder katastrophisieren, eine unterstützende Beratung. Ich werde bei unseren Patienten nach Anomalien bei den Lipiden und nach dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms suchen und diese Probleme forcierter angehen. Ich werde empfehlen, Modelle zum Umgang mit chronischer Krankheit (wie beispielsweise Bruce Campbells „Self Help Course“) als Instrumentarien zur Beratung und Unterstützung von Gruppen von Patienten zu erforschen. Während Graded-Exercise-Programme für viele Patienten zu aggressiv sind, handelt es sich beim Intervalltraining und bei Belastungsprogrammen mit begrenzter Pulsrate um sichere und effektive Therapieformen. Ich werde vermehrt auf eine Reaktivierung von HHV6a und EBV testen und die Verabreichung von Valgancyclovir und/oder hohen Dosen Valcyclovir in Betracht ziehen. Ich werde die Erprobung von Acetyl-Carnitin, D-Ribose, Ersatztherapien mit Lipiden (wie beispielsweise NT-Faktor T) und Antioxidantien empfehlen, und zwar auf der Basis der positiven Berichte, die auf dieser Konferenz präsentiert wurden.

**Charles W. Lapp, MD, Director [Hunter-Hopkins Center](#), P.A.,
Charlotte, North Carolina, 29. Januar 2007**

Die in diesem Text dargelegten Informationen spiegeln nur die persönliche Meinung des Autors wider und sind nicht als genaue oder umfassender Überblick über die IACFS-Konferenz zu verstehen. Dieses Material unterliegt dem Copyright, kann aber mit Genehmigung des Autors und mit entsprechenden Quellenangaben reproduziert werden. Setzen Sie sich mit Charles Lapp in Verbindung unter drlapp@drlapp.net . (© 2007)