

**SEHR GEEHRTE AKTIVE IN DER FATIGATIO E.V. SELBSTHILFE,**  
**LIEBE MITGLIEDER!**

Ein ereignisreiches Jahr liegt hinter uns. Durch das Zusammenwirken vieler Beteiligter konnten wieder wertvolle Erfolge verzeichnet werden!

Wir möchten uns bei Ihnen für Ihre Mitarbeit, aktive, passive und finanzielle Unterstützung sowie für die vielen Ideen bedanken, ohne die eine fundierte Vereinsarbeit nicht möglich wäre.

Ihnen allen wünschen wir für 2020 alles erdenklich Gute!

Was mag uns in Zukunft erwarten? Mit dem Beginn eines neuen Jahrzehnts liegt die Frage nahe, was wir in den nächsten 10 Jahren erreichen können:

Wir wünschen uns die Akzeptanz von ME/CFS als schwere neuro-autoimmunologische Erkrankung und ein Gesundheitssystem, das die spezifischen Besonderheiten dieser Erkrankung kennt und damit adäquat umzugehen weiß. Wir wünschen uns, dass die diagnostische Odyssee, die fast jeder Patient mit ME/CFS durchmachen muss, ein Ende hat, weil ME/CFS ein Ausbildungsbestandteil in allen klinischen Fächern und im Medizinstudium ist. Wir wünschen uns umfangreiche spezifische ME-CFS-Forschungstätigkeit, die zu rascher Diagnostik und zielgerichteter frühzeitiger Therapie führt. Wir wünschen uns Unterstützung in den Fragen der sozialen Absicherung statt Stigmatisierung und Demütigung.

**SEIEN WIR REALISTISCH, ERWARTEN WIR EIN WUNDER!**

Und dieses Wunder ist möglicherweise nicht mehr unerreichbar. Die umfangreichen internationalen Forschungsergebnisse zu ME/CFS und die wachsende Gemeinschaft an Wissenschaftlern der ME/CFS Community zeigen den neuen Stellenwert, den die internationale ME/CFS-Forschung hat. Antiquierte Vorstellungen werden widerlegt (PACE-Studie), neue Untersuchungsmethoden in höchstrangigen wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht.

Ein zunehmendes Interesse vieler Ärzte, mehr über ME/CFS lernen zu wollen, ein Umdenken in der Politik lassen die Hoffnung wachsen, dass spätestens in 10 Jahren eine adäquate medizinische Versorgung einschließlich einer sozialen Absicherung der Menschen mit ME/CFS gewährleistet sein wird, eine rechtzeitige Diagnose über anerkannte Biomarker, eine geeignete Therapie und Reha-Möglichkeiten zur Verfügung stehen werden. Kurz, dass auch Menschen mit ME/CFS ein ganz normales Leben führen können.

Hierzu benötigen wir selbstverständlich die Anerkennung als körperliche Erkrankung. Hier möchten wir kurz Stellung nehmen zu einigen Differenzen über die zukünftige Ausrichtung unserer Arbeit, die es innerhalb des Fatigatio, insbesondere mit der Kölner Gruppe im letzten Jahr gegeben hat.

Wir verstehen, dass in der Verzweiflung, einen „rettenden Strohhalm“ finden zu wollen, vielfältige Faktoren in der Krankheitsentstehung und Therapien im Alternativ-Bereich gesucht werden. Wir müssen uns hierzu jedoch auf dem Boden der wissenschaftlichen, also evidenzbasierten Medizin bewegen. Eine Vermischung unserer Interessen mit denen von Impfgegnern, Anti-G5-Demonstranten oder Amalgam-Aktivisten wird uns als unseriöse Akteure aussehen lassen, die selektiver Literaturrecherche folgen und keine ernstzunehmenden Diskussionspartner sind. Mit einer derartigen Handlungsweise wird es uns kaum gelingen, Unterstützer in Politik und Gesundheitswesen zu erreichen. Selbstverständlich kann jede/r alternative Therapien für sich oder seine Angehörigen nutzen, wir wollen uns hier nicht einmischen. Jedoch können wir als Verband die unkritische Verbreitung von Individualmeinungen als „Therapieleitlinie“ nicht unterstützen.

Für uns gehören Diagnostik und Therapie in die Hände von Medizinern und anerkannten Therapeuten. Gäbe es bereits eine dauerhafte und bei allen Patienten wirksame Therapie, hätte sie sich nach so vielen Jahren durchgesetzt und wäre auch bei den Krankenkassen anerkannt. Fakt ist aber, dass verschiedene bisherige Therapien meist sehr teuer sind und z.T. nur leichte Verbesserungen oder vorübergehende Erfolge liefern. Selbstversuche bergen immer auch das Risiko, mehr Schaden zu verursachen als zu helfen. Mutige Vorreiter bezahlen oft mit einer dauerhaften Verschlechterung für leichtsinnige Versuche. Dies gilt für die Schulmedizin und für die Alternativmedizin.

## **DER FATIGATIO SETZT SICH DAFÜR EIN,**

dass die Menschen mit ME/CFS mit ihrem Leid für Politiker, Ärzte und Kliniker, Rentenversicherer und den Spitzenverbänden der Krankenkassen sichtbar werden. Wir möchten, dass Sie von ihren Ärzten ernst genommen und auf Kosten der Krankenkassen behandelt werden können.

Wir sind der Meinung, dass wir dies mit sachlich fundierten Informationen aus nationaler und internationaler Forschung gut und überzeugend in den nächsten Jahren erreichen können. Dies wurde uns in den vergangenen Monaten auf verschiedenste Weise bestätigt. Aktuelle Forschungsergebnisse zu möglichen Biomarkern zählen ebenso dazu, wie Informationen aus Fortbildungen im In- und Ausland von Wissenschaftlern und Klinikern, die sich intensiv mit dem Krankheitsbild ME/CFS befassen.

Wir veröffentlichen auch weiterhin Informationen für Sie, die im Fokus von ME/CFS aktuell sind, stellen aber ebenso deren Gefahren und Chancen dar. Daraus lassen sich Selbsthilfestrategien ableiten. Natürlich ist es auch sinnvoll, auf weitere mögliche und damit therapierbare Erkrankungen hinzuweisen und entsprechende Selbsthilfegruppen zu empfehlen, die im Zusammenhang mit einer Fatigue anderer Ursache (z.B. MS) auftreten können. Denn möglicherweise leiden nicht alle unter ME/CFS, die dies vermuten.

Beim Fatigatio stellt ME/CFS jedoch das zentrale Thema dar, dass immer noch sehr komplex ist, wie auch unsere nächste Fachtagung im September 2020 zeigen wird.

Für Fragen zu Symptomen, Diagnostik oder mögliche Therapie verweisen wir auf Spezialisten und Autoren, mit jahrelanger Erfahrung in Forschung und in der Behandlung von Menschen mit ME/CFS. Besonders zu nennen sind hier die Einführung in die Kanadischen Konsenskriterien und der Internationalen Konsenskriterien ICC, bzw. bei Kindern auf P.C. Rowe. Hier finden sich umfangreiche Informationen zur Selbsthilfe sowie Informationen für die behandelnden Ärzte und Therapeuten sowie verschiedene Selbsthilfestrategien.

## WEITERE VORHABEN FÜR DEN FATIGATIO IN 2020

sind die Intensivierung der Kontakte zu Wissenschaftlern und Politikern, um Forschungsaktivitäten zu unterstützen und die notwendigen politischen Umsteuerungen zu befördern. Eine Erweiterung der Übermittlung aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse in populärwissenschaftlicher Sprache für unsere Mitglieder und weitere Interessenten soll unsere Aktivität ergänzen und die Informationsbasis aller erweitern. Unsere Fachtagung findet in diesem Jahr am 19.09. mit der Mitgliederversammlung am 20.09.2020 in Hannover statt.

In 2020 erweitern wir unsere Telefonbetreuung: Sie als aktive Mitglieder unterstützen uns darin, egal wo Sie wohnen. Für Ihren Einsatz sind wir Ihnen dankbar. Daher bereiten wir Sie bei Interesse für die Aufgabe mit einem Workshop am 14.-16.02. in Bad Hersfeld vor.

Die dortigen Themen bieten für Ihre persönliche Situation und in der Regionalgruppenarbeit viele Informationen und Sicherheit sowie einen persönlichem Austausch mit anderen Aktiven: Beantragung von Anträgen auf sozialrechtliche Leistungen, Unterstützungsmöglichkeiten für Familien mit ME/CFS-Kindern und Jugendlichen, aktueller Wissenstand zu ME/CFS, Telefontraining und Supervision. Es sind noch wenige Plätze für Interessierte verfügbar.

Ein weiterer Workshop zur gemeinsamen Erarbeitung von Materialien zur Unterstützung der Elternarbeit und Gewinnung von Kinderbeauftragten wurde beantragt.

Gemeinsam mit der Universität Göttingen haben wir über Frau Steffi Neldner eine Patientenbefragung zur sozialrechtlichen und medizinischen Versorgung von Menschen mit ME/CFS in Auftrag gegeben.

## **SIE, LIEBE LESER, PROFITIEREN ALS MITGLIED AUCH IN DIESEM JAHR**

neben der oben genannten Lobbyarbeit, Fortbildungen und Öffentlichkeits- sowie Pressearbeit wieder von zwei Ausgaben der Mitgliederbroschüre, sowie zwei neuen Broschüren, dem Shop mit den bereits bekannten Broschüren, einer neuen barrierefreien Homepage mit Umfrageoption, Vorlesefunktion etc. und vielem mehr.

Wir haben Sie auch in 2020 fest im Blick und setzen uns für Sie ein! Bleiben Sie auch weiterhin ein wertvoller aktiver Unterstützer unserer Arbeit oder werden Sie Teil unserer Gemeinschaft!

**Alles Gute und viel (und bessere) Gesundheit für 2020**

**wünscht Ihnen das Vorstandsteam des Fatigatio.e.V.**

**Auf den nächsten Seiten hat C.E. für Sie das 1.st Meeting on Chronic Fatigue in Immune-mediated disorders 21.-22.11.2019 Charité Campus Virchow-Klinikum zusammengefasst.**

# **1. MEETING ON CHRONIC FATIGUE IN IMMUNE-MEDIATED DISORDERS 21.-22.11.2019**

## **CHARITÉ CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM**

### **Inhalt**

**Prof. Yehuda Shoenfeld: Mosaik der Autoimmunität S. 7**

### **Klinische Darstellung/Epidemiologie**

**Luis Nacul: allgemeiner Überblick über ME/CFS S. 9**

**Jens Ulrich Rüfer: Fatigue als Begleitsymptom bei Tumorerkrankungen S. 9**

**Iris Penner : Symptom Fatigue bei Multipler Sklerose S. 9**

**Gabriela Riemekasten: Fatigue bei Slerodermie/Sjögren Syndrom S. 9**

**Marcus Maurer: Mastzell-vermittelten Erkrankungen S. 9**

### **Diagnostische Werkzeuge zum Messen von Fatigue**

**Carsten Finke: MRI-Diagnostik S. 10**

**Nadja Scherbakov: endotheliale Dysfunktion (ED) S. 11**

**Thomas Thouet: CPET bei Patienten mit Fatigue S. 11**

### **Pathomechanismen der Fatigue**

**Pawel Zalewski : Dysfunktion des Autonomen Nervensystems S. 11**

**Prof. Klaus Wirth: Gefäßdysfunktion in ME/CFS S. 12**

**Bhupesh Prusty : mitochondriale Dysfunktion S. 13**

**Sofia Forslund: Rolle des Darmmikrobioms in (Chronic) Fatigue (Syndrome) S. 13**

**Rosa Rößling : Autoantikörper gegen ZNS-Rezeptoren S. 14**

**Reiner Jumpertz von Schwartzberg: Fatigue bei endokrinen Erkrankungen S. 14**

**Wolfram Doehner: Muskuläre Fatigue bei Patienten mit chronischem Herzversagen S. 14**

### **Therapie der Fatigue**

**Øystein Fluge: Immunmodulatorische Behandlung von ME/CFS S. 15**

**1. MEETING ON CHRONIC FATIGUE IN IMMUNE-MEDIATED DISORDERS – ZUSAMMENGEFASST FÜR FATIGATIO E.V.**  
**21.-22.11.2019 CHARITÉ CAMPUS VIRCHOW-KLINIKUM**



**MEETING VENUE**

**1st Meeting**

**BCRT**

Charité Campus Virchow-Klinikum  
Föhler Str. 15 | 13353 Berlin | Entrance: Südstraße 2  
phone: 030 450 624 168  
<https://cfc.charite.de>

**Parking**

Entry Seestraße

**Public transport**

U9 Amrumer Straße | S41/42 Westhafen

**Meeting organisation**

Prof. Carmen Scheibenbogen,  
Institute of Medical Immunology  
Prof. Friedemann Paul,  
ECRC and NeuroCure Clinical Research Center  
Silvia Thiel, Charité Fatigue Center

**For registration**

E-mail: [fatigue-centrum@charite.de](mailto:fatigue-centrum@charite.de)

*With support of*  
WEIDENHAMMER  
ZÖBELE **STIFTUNG**

**on Chronic Fatigue  
in Immune-mediated  
disorders**



Nov 21/22 2019  
Charité Fatigue Center Berlin

Zum 1. Meeting des Charité Fatigue Centrums über Fatigue bei verschiedenen durch immunologische Störungen ausgelösten Erkrankungen, deren Entstehung, Diagnostik und erste therapeutische Ansätze hatten Frau Prof. Carmen Scheibenbogen von der Medizinischen Immunologie und Prof. Friedemann Paul vom NeuroCure Clinical Research Center der Charité eingeladen.

Zahlreiche internationale Experten waren dieser Einladung gefolgt und präsentierten den aktuellen Stand der Forschung sowie eigene aktuelle Erkenntnisse. Themen waren dabei nicht nur die Besonderheiten der Fatigue als Symptom bei verschiedenen Erkrankungen, sondern auch die neuesten Erkenntnisse zu ME/CFS als eigenständigem Krankheitsbild.

Die Tagung wurde eröffnet mit einem Grußwort und einer Einführung von Prof. Carmen Scheibenbogen vom Charité Fatigue Center und Prof. Modra Murovska aus Riga vom EUROMENE Netzwerk.

### ERÖFFNUNGSVORTRAG - „MOSAIK DER AUTOIMMUNITÄT“ VON PROF. YEHUDA SHOENFELD, LEITER DER IMMUNOLOGIE AM SHEBA MEDICAL CENTER IN TEL AVIV

Prof. Shoenfeld - weltweit anerkannter Experte und Verfasser zahlreicher Standardwerke über Immunologie - gab einen Überblick über die rasante Entwicklung in der genetischen Diagnostik der Autoimmunerkrankungen, der Vielzahl von Autoantikörpern und mögliche Ursachen von Autoimmunerkrankungen.

Seit den letzten 50 Jahren hat sich die Zahl der Autoimmunerkrankungen etwa vervierfacht. Als Hauptursache dafür wird die sog. Hygiene-Theorie angesehen, d.h. eine zu saubere Umwelt führt zu einer Veränderung der bakteriellen Darmflora und Verschwinden von Würmern. Dies fordert unser Immunsystem zu wenig und führt dadurch auch zu einer unzureichenden Ausbildung einer immunologischen Kontrolle. Auch neue immunstimulierende Medikamente, die in der Krebsbehandlung eingesetzt werden, lösen häufig Autoimmunerkrankungen aus. Die Bedeutung von Umweltfaktoren wie Bisphenol A als Weichmacher in Plastik wird diskutiert, ist aber bislang nicht durch epidemiologische Daten belegt. Das „Mosaik der Autoimmunität“ zeigt dabei ein Zusammenwirken von genetischen und hormonellen Faktoren (Frauen häufiger als Männer), einer gewissen Immunschwäche und Umweltfaktoren.

Betrachtet man die Autoimmunerkrankungen Lupus, Gelenkrheuma, Typ I Diabetes, MS und entzündliche Darmerkrankungen, hat jede ihren eigenen genetischen Hintergrund, gemeinsam in fast allen Patienten ist jedoch der Auftreten der Genvarianten HLA-DRB1 und TYK2. Eine Veränderung von HLA-DRB1 ist bei fast allen Autoimmunerkrankungen feststellbar.



Der biologische „Sinn“ von Veränderungen dieses Gens könnte in einer gesteigerten Resistenz gegen fieberhafte Durchfallerkrankungen durch Salmonellen gelegen haben und damit erklären, warum ein krankmachendes Gen sich in der Bevölkerung positiv auswirken konnte.

Prof. Shoenfeld stellte ein neues Konzept der gemeinsamen Ursachen von ME/CFS, Fibromyalgie, POTS, CRPS (früher M. Sudeck), Sick Building Syndrom, ASIA-Syndrom (**A**utoimmunitäts-**S**yndrom **i**nduziert durch **A**djuvanzien). Sein Konzept beinhaltet Autoantikörper gegen Rezeptoren und Transmitter (Überträgerstoffe) des autonomen Nervensystems (AN). Dies würde erklären, warum Verfahren der Antikörperausscheidung wie Immunadsorption zu einer Verbesserung der Symptome führen können. Solche Antikörper können auch zu einer sogenannten Small Fiber Neuropathie (SFN) führen – einer Erkrankung der besonders dünnen Nervenfasern des autonomen Nervensystems. Eine SFN wird momentan auch als mögliche Ursache für die vielfältigen Störungen des ANS bei ME/CFS diskutiert. Diese Nervenschäden können mikroskopisch sichtbar gemacht werden.

Hinsichtlich ME/CFS stellte er eine Zusammenfassung der Beweise für eine Autoimmunität zusammen:

- Auslösung durch Infektionen, die als Risikofaktoren für Autoimmunerkrankungen bekannt sind
- genetische Veränderungen, die mit angeborener und erworbener Immunantwort zusammenhängen
- Familiengeschichte und gleichzeitiges Auftreten mehrerer mit Autoimmunerkrankungen
- Veränderungen in Untergruppen von T- und B-Zellen (weiße Blutkörperchen)
- Auftreten verschiedener Autoantikörper
- Autoantikörper gegen Rezeptoren des autonomen Nervensystems

Eine besonders ausführliche Darstellung erfolgte hier zu POTS und seinem Zusammenhang mit Autoimmunität.

Ebenso konnte bei Mädchen, die am sog. Post-HPV-Impfungs-Syndrom (post-human papillomavirus vaccination syndrome) erkrankt sind, ein gehäuftes Auftreten von Autoantikörpern gegen Rezeptoren des autonomen Nervensystems festgestellt werden (sehr aktuelle Publikation aus Sept 2019).

Im Tierversuch lassen sich vormals unauffällige Kaninchen durch Injektion von Bestandteilen von Rezeptoren derart immunisieren, dass sie Antikörper gegen eigene Rezeptoren des autonomen Nervensystems bilden und danach ein POTS entwickeln.

Zusammenfassend stellte Prof. Shoenfeld fest, dass zumindest ein Teil der Symptome von ME/CFS durch ein Zusammenwirken von Autoantikörpern und einer Neuropathie der schmalen Nervenfasern verursacht werden könnte. Hieraus folgen die Therapieempfehlungen aus dem immunologischen Bereich, die jedoch weiter erforscht werden müssen.



## 1. NACHMITTAGSSITZUNG AM 21.11.: KLINISCHE DARSTELLUNG/EPIDEMIOLOGIE

Der erste Themenkomplex umfasste die Vorstellung verschiedener Fatigue-Formen und deren Epidemiologie, also die Häufigkeit des Auftretens.

Der erste Redner war **Luis Nacul aus Vancouver**, der einen **allgemeinen Überblick über ME/CFS** gab. Der Diagnostik-Algorithmus des Institute of Medicine wurde dargestellt, sowie verschiedene Prävalenz-Studien (Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung ca. 0.20%). Er zeigte Daten aus einer eigenen Veröffentlichung aus 2011 mit dem Vergleich von Faktoren der Lebens- und Gesundheitsqualität zwischen verschiedenen schweren chronischen Erkrankungen, bei denen ME/CFS deutlich unter allen anderen lag. Er stellte außerdem ein Modell der Chronifizierung von verschiedenen individuellen und äußeren Faktoren dar, die über eine Überaktivierung der Immunsystems dann in eine chronische Überlastung aller Körpersysteme und nachfolgend in den „Energiesparmodus“ des ME/CFS mündet.

**Iris Penner aus Düsseldorf** gab einen Überblick über das **Symptom Fatigue bei Multipler Sklerose**. Sie postulierte, dass verschiedene bei Entzündungsprozessen auftretende Botenstoffe Auswirkungen auf die Aktivität unterschiedlicher Gehirnabschnitte haben können. Die Messung von Fatigue ist jedoch noch nicht einheitlich und objektivierbar, in den letzten 25 Jahren sind 13 verschiedene Fatigue-Skalen entwickelt worden. Trotzdem bleibt die Frage, ob Fatigue zu Defiziten in der Denkarbeit führt oder ob die Defizite zu einer Überbelastung des Zentralnervensystems führen und in der Folge Erschöpfungssymptome auslösen. Bemerkenswert war auch, dass offenbar im Vorfeld einer Multiplen Sklerose bereits 2 Jahre vor dem Auftreten „echter“ neurologischer Symptome eine Fatigue auftreten konnte, was sich nach Diagnosestellung rückblickend bei den Patienten erfragen ließ.

**Jens Ulrich Rüfer aus Köln** gab einen Überblick über **Fatigue als Begleitsymptom bei Tumorerkrankungen**. Fatigue ist ein häufiges Problem während der Behandlung von Patienten mit malignen Erkrankungen und kann auch noch Jahre nach einer erfolgreichen Therapie fortbestehen. Die Auswirkungen auf eine mögliche Arbeitsfähigkeit nach erfolgreicher Tumorthherapie sind erheblich. Die Ursachen sind jedoch noch nicht geklärt.

**Gabriela Riemekasten aus Lübeck** sprach zum Thema **Fatigue bei Slerodermie/Sjögren Syndrom**. Fatigue stellt mit 60-75% das häufigste Begleitsymptom bei Primärem Sjögren-Syndrom dar. In Transkriptom-Analysen (im weitesten Sinne Analysen der Aktivierung verschiedener Gene) konnte kein einzelnes spezifisches Fatigue-Gen gefunden werden, jedoch waren 55 Gene mit Fatigue assoziiert, woraus folgt, dass multiple Gene an der Entwicklung von Fatigue beteiligt sind.

Sehr aktuelle Daten aus 2019 (Larssen, SAGE Open Medicine) zeigten, dass es bei Protein-Analysen der Cerebrospinalflüssigkeit („Hirn-Rückenmarkwasser) von 20 Sjögren-Patienten zu deutlichen Verschiebungen des Protein-Profiles kam. Mit Hilfe dieser Analyse konnte zwischen Patienten mit starker und geringer Fatigue unterschieden werden. In einer anderen Studie konnten unterschiedliche Werte pro-inflammatorischer Zytokine nachgewiesen werden. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes (SLE – eine Autoimmunerkrankung mit Auswirkung auf zahlreiche Organsysteme) konnte ein gehäuftes Auftreten von NMDAR-(spezieller Rezeptor im Gehirn) - Antikörpern gefunden werden. Bereits 2013 konnte eine Arbeitsgruppe einen positiven Effekt von Rituximab auf Fatigue und Speichelproduktion bei Sjögren-Syndrom feststellen.

Der letzte Vortrag in dieser Sitzung von **Marcus Maurer von der Charité** beschäftigte sich mit **Mastzell-vermittelten Erkrankungen**. Hier zu nennen sind die Mastozytose, die chronische spontane Urtikaria (CSU) und das Mastzell-Aktivierungssyndrom (MCAS). Er stellte zunächst die Symptome der Mastozytose vor mit einem besonderen Augenmerk auf die neuropsychiatrischen Auswirkungen. Verschiedene Entzündungsstoffe treten hier in einer komplexen Wechselwirkung auf. Ein Teil dieser Botenstoffe kann die Blut-Hirn-Schranke nicht durchdringen, jedoch können im Gehirn lokalisierte Mastzellen den Entzündungsprozess unterhalten und damit Fatigue, Schmerzen und Einschränkungen der cerebralen Funktion auslösen. Die CSU ist ebenfalls Mastzellen-vermittelt und kann durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Hier treten sogenannte Auto-Allergene auf, die zu einer Histamin-Ausschüttung aus den Mastzellen führen können, was durch Stress, Ernährung, Medikamente und Infektionen verstärkt werden kann.

Da Fatigue ein häufiges Symptom der Mastzell-vermittelten Erkrankungen ist und die Vielzahl von Symptomen verschiedener Organsysteme häufig ähnlich mit den Symptomen von ME/CFS ist, stellt sich die Frage, ob die Mastzell-Erkrankungen mit Fatigue zusammenhängen oder ob beim Chronic Fatigue Syndrom auch Mastzellen eine Rolle spielen. Hierzu wurde eine Studie von Theoharidis aus 2018 zitiert mit der Hypothese, dass hypothalamische Mastzellen, ausgelöst durch bestimmte Trigger wie Umweltfaktoren, Neuroimmunologische Faktoren und Stress, sogenannte Mikroglia-Zellen (Stütz- und Ernährungszellen im Gehirn, deren zusätzliche immunologische Funktionen erst jüngst erkannt worden sind) aktivieren und dadurch zu herdförmigen Entzündungen im Gehirn und gestörter Stoffwechselbalance führen. ME/CFS-Patienten können offenbar eine durch bestimmte Oberflächenstrukturen charakterisierbare Mastzellpopulation besitzen. Es existiert mit Antolimab ein monoklonaler Antikörper, der Mastzellen über einen spezifischen Rezeptor hemmen kann, dieser muss jedoch noch in größerem Umfang klinisch erprobt werden. Eine erste Studie bei Chronischer Urtikaria ist jedoch sehr erfolgversprechend, da es zu einer erheblichen Reduktion aller Mastzell-vermittelten Symptome kam, u.a. auch Reduktion der Konzentrationsstörungen und der Fatigue um 50%.

Insgesamt blieb nach dieser interessanten Sitzung die Frage, welche Faktoren bei diesen so unterschiedlichen Krankheitsbildern dazu führen, dass jeweils ein gewisser Anteil von Patienten von Fatigue verschont bleibt. Die Antwort auf diese Frage - jenseits von „Fatigue-Patienten sind halt schlimmer krank“ - könnte wichtig zum grundsätzlichen Verständnis von Fatigue sein.

## 2. NACHMITTAGSSITZUNG: DIAGNOSTISCHE WERKZEUGE ZUM MESSEN VON FATIGUE

**Carsten Finke von der Charité** sprach über **MRI-Diagnostik** zur Darstellung des Schweregrades von Fatigue bei MS und Anti-NMDA-Rezeptor-Enzephalitis.

Bei MS kann das rein strukturelle MRI keine Aussagen zum Schweregrad der Fatigue machen, eher gibt es eine Korrelation zu Krankheitsschwere und -dauer.

Das funktionelle MRI ermöglicht die Darstellung der Aktivität und des Vernetzungsgrads im Gehirn. Für die MS ließ sich feststellen, dass Fatigue unabhängig vom allgemeinen Behinderungsgrad mit bestimmten Veränderungen der Verbindungen der Basalganglien (Zentrale Bereiche im Großhirn) einherging. Insbesondere die nicht-motorischen Funktionen der Basalganglien einschließlich Motivation und „Belohnungsverarbeitung“ trugen zu Fatigue bei MS bei.

**Nadja Scherbakov vom Stroke-Zentrum der Charité** sprach über **endotheliale Dysfunktion (ED)**. Hiermit sind Fehlfunktionen der Zellschicht, die die Innenauskleidung der Gefäße darstellt, also des Adersystems gemeint. Die Funktionen des normalen Endothels sind vielfältig, z.B. Regulation der Gefäßweite der kleinen Gefäße, mechanische Barriere, Stoffwechselfunktionen, Blutgerinnung, Steuerung entzündlicher Prozesse. Verschiedene Substanzen steuern über das Endothel die Gefäßerweiterung oder -verengung. Bei einer endothelialen Dysfunktion ist die Erweiterung der Gefäße gemindert, was zu Durchblutungsstörungen führen kann. Verschiedene Faktoren können hier zu Störungen führen, z.B. die schon früher besprochenen Autoantikörper gegen Rezeptoren des autonomen Nervensystems. Sie stellte eine eigene Studie zum Nachweis einer endothelialen Dysfunktion bei ME/CFS vor. Hierbei wurde bei Erkrankten und Gesunden durch eine Staumanschette der Blutfluss am Arm für 5 min unterbrochen und währenddessen die Pulswelle am Finger gemessen. Nach Wiedereröffnen der Staumanschette kommt es zu einer sogenannten reaktiven Hyperämie, also einer überschießenden stärkeren Durchblutung mit nachweisbarer stärkerer Pulskurve. Bei endothelialer Dysfunktion kommt es zu einer verminderten reaktiven Durchblutung. ME/CFS-Patienten hatten mit etwa 50% häufiger eine ED, während nur 20% der Gesunden eine ED hatten. Es gab eine Korrelation mit Krankheitsschwere und Symptomausprägung. Die Schwere der ED war nach Immunadsorptionsbehandlung rückläufig. Dieser Effekt war statistisch nicht signifikant bei allerdings kleiner Zahl an Versuchspersonen.

**Thomas Thouet von der Abteilung für Sportmedizin der Charité** sprach über **CPET bei Patienten mit Fatigue**. CPET steht für „cardiopulmonary exercise testing“, also Messung der Herz-Lungenfunktion unter Belastung. Er stellte einige ältere Studien zu dem Thema vor, aus einer Untersuchung von 2013 konnte man auch schon sehen, dass am Tag nach der ersten Untersuchung Sauerstoffaufnahme und Maximal-Belastbarkeit bei CFS eingeschränkt waren. Zur aktuellen Laktatstudie aus Norwegen nahm er nicht Stellung. Er wies jedoch darauf hin, dass die CPET immer das Risiko einer signifikanten Verschlechterung birgt, da es um maximale Belastbarkeit geht, was ME/CFS-Patienten ja gerade nicht tolerieren.

## 1. VORMITTAGSSITZUNG AM 22.11.: PATHOMECHANISMEN DER FATIGUE

Die Sitzung wurde eröffnet mit dem Vortrag von **Pawel Zalewski aus Polen** zum Thema **Dysfunktion des Autonomen Nervensystems**. Gleich auf seinem ersten Dia stellte er die Kernfrage „do empty vessels make the most noise?“, also „machen leere Gefäße den größten Lärm?“. Zunächst stellte er diverse Studien zum Thema Autonomes Nervensystem vor mit einem Schwerpunkt zum zirkulierenden Blutvolumen, was durch mehrere Mechanismen vermindert ist. Eine Hypothese ist hierzu eine tiefgreifende Störung des Regulationsnetzwerks der autonomen Funktionen. Vergleicht man die Netzwerkstruktur bei Gesunden mit dem an ME/CFS Erkrankten weisen die Gesunden ein echtes Netzwerk mit vielfältigen Querverbindungen regulatorischer Signalwege auf, während Erkrankte nur noch Einbahnstraßen-artige Regulationswege besitzen. Dies äußert sich z.B. in einer reduzierten Herzfrequenzvariabilität. Ähnliches konnte der Vortragende für eine reduzierte Blutdruckvariabilität nachweisen, was sich möglicherweise als ein Biomarker nutzen lassen könnte.

Ein ähnliches Themengebiet wurde durch **Prof. Klaus Wirth aus Frankfurt** dargestellt in seinem Vortrag **Gefäßdysfunktion in ME/CFS**. Seine Krankheitshypothese basiert auf der Annahme dysfunktionaler  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren. Er gab einen kurzen Überblick über die bereits bestehenden Befunde von Autoantikörpern gegen  $\beta$ -Rezeptoren. Er stellte jedoch die Frage, ob jenseits der Antikörperhypothese noch weitere Veränderungen an den  $\beta_2$ -Adrenorezeptoren bei ME/CFS stattfinden. Es gibt einen Gen-Polymorphismus der  $\beta_2$ -Rezeptoren, der bei ME/CFS häufiger auftritt. Gleichzeitig weist die Herzfrequenzvariabilität auf einen hohen Sympathikotonus hin, während unter fortwährender Stimulation insbesondere  $\beta_2$ -Rezeptoren einer Desensibilisierung unterliegen. Die Hypothese des Redners ist, dass die Kombination von dysfunktionalem  $\beta_2$ -Rezeptor und hohem Sympathikotonus die schwere autonome Dysfunktion bei den Patienten verursacht. Dieses lässt sich anhand bestimmter Befunde im EKG unter Belastung postulieren.

Gleichzeitig kommt es unter Belastung zu einer inadäquaten Muskeldurchblutung durch Wegfall einer gefäßerweiternden Wirkung in der Muskulatur. Parallel werden verschiedenen kurzlebige Mediatoren (vor allem Bradykinin) freigesetzt, die Schmerzen, Schmerzsensibilisierung und Krämpfe im Magen-Darm-Bereich erzeugen. Eine exzessive Freisetzung dieser Mediatoren insbesondere nach Anstrengung könnte als metabolischer Reservemechanismus für die Erweiterung von Gefäßen eine Rolle spielen, wenn die Steuerung durch das autonome Nervensystem versagt.

In der Regulation tritt als weiteres Paradoxon auf, dass obwohl das zirkulierende Blutvolumen verringert ist und das Herz infolge der verringerten Füllung nicht genügend Blut pumpen kann, trotzdem die Hormone (Renin, Renin-Angiotensin-System), die das zirkulierende Blutvolumen regulieren sollen, nicht erhöht sind. Dies führt zu einem Teufelskreis, weil eine Verringerung dieser Hormone einen weiteren Flüssigkeitsverlust verursacht.

Verschiedene Charakteristika der kardiovaskulären Situation der Patienten können durch die exzessive Mediator-Freisetzung erklärt werden. Insbesondere Bradykinin, ein kurzwirksamer Mediator auf Gefäßtonus und Durchblutung, wird hier wirksam. Es kann zu Gefäßleckagen mit Flüssigkeitsverlust aus den Gefäßen ins Gewebe führen (Ödeme trotz Flüssigkeitsmangel), vermindert in der Niere die Rückgewinnung von Natrium und kann dadurch die Freisetzung von Renin verhindern, was wiederum Flüssigkeitsmangel und erhöhten Sympathikotonus erzeugt.

Die gefäßerweiternden Mediatoren wie Bradykinin können die ganze Bandbreite der ME/CFS-Symptome erzeugen: Senken der Schmerzschwelle nach Anstrengung, schmerzhafte Lymphknoten durch Schwellung, Schleimhautentzündung.

Die Chronifizierung von ME/CFS lässt sich in diesem Modell erklären durch endotheliale Dysfunktion und eine chronische Überlastung des autonomen Systems durch dauerhafte Stimulation (erhöhter Sympathikotonus) von einer weiteren Gruppe von Adreno-Rezeptoren, den  $\alpha$ -Rezeptoren.

**Bhupesh Prusty aus Würzburg** sprach über **mitochondriale Dysfunktion**, eine erweiterte Version seines Vortrages von der Fatigatio-Jahrestagung. Er hat eine Untersuchungsmethode etabliert, in der er durch Einfärbung von Mitochondrien in Zellkulturen mittels eines Fluoreszenz-Farbstoffes die Aktivität und Integrität von Mitochondrien direkt sichtbar machen kann. So kann er z.B. darstellen, dass eine Infektion mit Chlamydien, die intrazellulär wachsen und einen hohen Energiebedarf haben, die Mitochondrien wachsen lässt und sie schützt. Kleine Virus-RNA-Partikel können dagegen die Mitochondrien zerstören, indem sie sie auflösen. Dadurch können die Zellen die Viren schlechter abwehren.

Er konnte auch zeigen, dass das Serum von an ME/CFS erkrankten Patienten zu einer Veränderung der Mitochondrienfunktion in der Zellkultur führen kann.



**Sofia Forslund aus Berlin** sprach über die **Rolle des Darmmikrobioms in (Chronic) Fatigue (Syndrome)**. Zunächst skizzierte sie Szenarios, über die das Mikrobiom zu ME/CFS beitragen könnte: verringerte Schleimhautimmunität (verringertes IgA), Leaky Gut (undichter Darm), Übertritt von Bakterien in die Blutbahn und dadurch Immunaktivierung mit chronischen Entzündungsprozessen. Durch die Aktivierung verschiedener Entzündungs-Mediatoren ist auch eine Neuroinflammation, also Entzündung des Nervensystems denkbar. Die Hypothese ist hier, dass durch die Gabe antientzündlicher Nahrungsbestandteile wie Omega3, Polyphenole oder Antioxidantien die Entzündung und damit Fatigue reduzieren kann.

In 2018 ist ein Review zum Thema Darm Mikrobiom (Newberry) erschienen, welches die wesentlichen Studien zu diesem Thema auflistet. In einer 2016 publizierten Studie (16S-Studie) ließen sich einige Hinweise zu einer ME/CFS-spezifischen Mikrobiom-Signatur finden, dieses allerdings nicht mit einer eindeutigen Sensitivität. In der Shotgun-Studie aus 2017 ließ sich mit Hilfe des Mikrobioms eine deutlichere Unterscheidbarkeit feststellen. Ein Teil dieses Effekts war zurückzuführen auf besonders deutliche Unterschiede bei gleichzeitigem Vorliegen eine Reizdarmsyndroms. Die Ursachen und Bedeutung dieser Befunde sind bisher nicht klar, also z.B. die Frage, ob die Mikrobiom-Änderungen Ursache oder Folge (z.B. durch erschwerte Ernährungssituation) des ME/CFS sind. Auch lassen sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Therapieempfehlungen geben.

## **2. VORMITTAGSSITZUNG AM 22.11.: PATHOMECHANISMEN DER FATIGUE.**

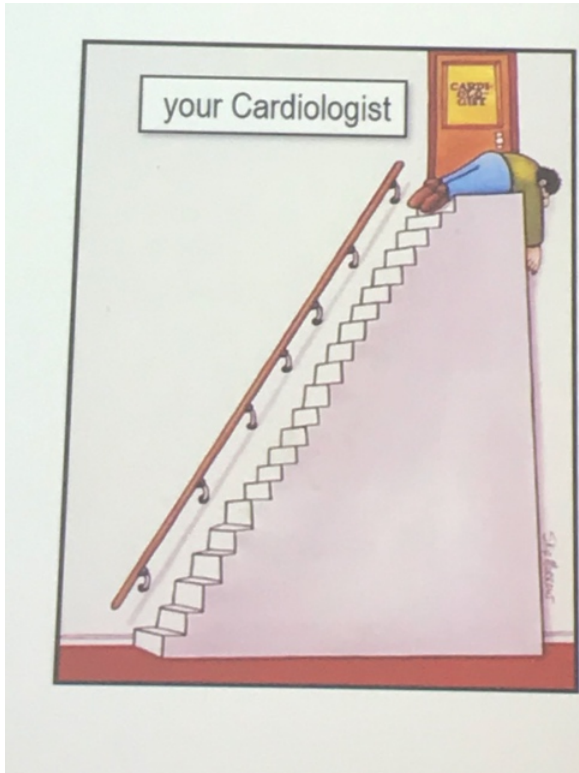
Der Vortrag von **Uta Behrends aus München** zum Thema Postinfektiöse/EBV-Fatigue musste krankheitsbedingt leider entfallen.

Der Vortrag „**Autoantikörper gegen ZNS-Rezeptoren**“ wurde präsentiert von **Rosa Rößling von der Charité**. In diesem Vortrag wurden hauptsächlich Entzündungen des Gehirns durch Autoantikörper erläutert. Derartige Entzündungen waren lange bekannt als sog. Paraneoplastische Syndrome, also Begleiter einer Tumorerkrankung an anderer Stelle des Körpers. Diese paraneoplastischen Entzündungen werden klassischerweise durch T-Lymphozyten verursacht. Erst seit gut 10 Jahren sind Entzündungen durch Antikörper gegen Oberflächenstrukturen des Gehirns bekannt, z.B. die NMDA-Rezeptor-Enzephalitis. Diese Entzündungen werden durch B-Lymphozyten vermittelt, die die entsprechenden Antikörper produzieren. Die Forschung macht hier rasante Fortschritte, so sind in den letzten 5 Jahren zahlreiche derartige Antikörper entdeckt worden. Die NMDAR-Enzephalitis kann als Zweit-Ereignis nach einer Herpes- oder EBV-Enzephalitis auftreten. Offenbar besitzt jeder Mensch derartige NMDAR-Antikörper, die keine Schäden anrichten, solange sie nicht durch Kontakt mit einem Tumor oder Viren „aktiviert“ werden. Die klinischen Auswirkungen sind erheblich, die Patienten haben Halluzinationen, fallen ins Koma und haben Krampfanfälle. Sie sind in der Regel schwer krank und intensivtherapiepflichtig. Die Prognose ist schlecht bei zu später Diagnose. Die wichtigsten klinischen Alarmzeichen für die Diagnosestellung werden zusammenfassend dargestellt.



**Reiner Jumpertz von Schwartzberg von der Charité** sprach über **Fatigue bei endokrinen Erkrankungen**. Praktisch alle endokrinen Erkrankungen können das Symptom Fatigue auslösen, weshalb Störungen der Hormonsysteme diagnostisch ausgeschlossen werden sollten. Drei Fallbeispiele aus der klinischen Praxis werden präsentiert.

Im folgenden Vortrag sprach **Wolfram Doehner von der Charité** über **muskuläre Fatigue bei Patienten mit chronischem Herzversagen**. Er begann seine Ausführungen mit der sehr pointierten Darstellung des grundsätzlichen Problems einer Belastungsdiagnostik bei Herzversagen, das eins zu eins auf Patienten mit ME/CFS übertragbar ist:



Die Bestimmung der Trainingskapazität und der maximalen Sauerstoffaufnahme unter Belastung erfordert eine maximale Belastung. Die funktionelle Belastbarkeit ist durch Messung der kardialen Pumpfunktion nicht vorhersagbar. Für die Auswirkungen der Herzinsuffizienz auf Muskelkraft oder -durchblutung ist nicht die gemessene Pumpschwäche entscheidend, sondern die Stärke der Symptome des Patienten. Auf der molekularen Ebene spielen Faktoren wie Aktivierung von

Entzündungen und reduzierte Energie-Effizienz auf mitochondrialer Ebene eine wichtige Rolle.

Entzündungen und reduzierte Energie-Effizienz auf mitochondrialer Ebene eine wichtige Rolle.

## **1. NACHMITTAGSSITZUNG AM 22.11.: THERAPIE DER FATIGUE.**

In der Nachmittagssitzung am 22.11. lag der Themenschwerpunkt auf der therapeutischen Seite. Vorgesehen waren hier Vorträge zu den Themen: CBT (kognitive Verhaltenstherapie), GET (Trainingstherapie) und auch neue Therapieverfahren in der Behandlung der MS. Diese Vorträge konnte ich leider nicht mehr besuchen.

Den Eröffnungs-Vortrag dieser Sitzung „**Immunmodulatorische Behandlung von ME/CFS**“ von **Øystein Fluge aus Bergen** konnte ich jedoch noch verfolgen. Diese Arbeitsgruppe aus Bergen hatte die Wirksamkeit von Rituximab in einer Pilotstudie nachweisen können. Bei Tumorpatienten, die gleichzeitig ME/CFS hatten, besserten sich die ME/CFS-Symptome nach Cyclophosphamid oder Cyclophosphamid +

Rituximab. Rituximab ist ein spezieller monoklonaler Antikörper, der B-Lymphozyten mit einer speziellen Oberflächenstruktur angreift. Waren die ersten Pilotstudien noch ermutigend, war in der Placebo-kontrollierten Studie kein Effekt nachweisbar. Allerdings war die Ergebnis-Messung, nämlich Fragebogen-Erhebung der Fatigue-Symptome fehleranfällig, da schlecht objektivierbar. Auch war die Erhaltungsdosis vom Rituximab in der Multicenterstudie nur halb so hoch wie in den ersten beiden Studien. Trotzdem blieb die Frage, ob ME/CFS eine Autoimmunerkrankung ist, bei der Autoantikörper und B-Zellen eine Rolle spielen. Eine Vielzahl von wissenschaftlichen Befunden stärken die Hypothese der Autoimmunerkrankung:

- Serumfaktor von ME/CFS-Patienten kann die Energiegewinnung auf zellulärer Ebene beeinträchtigen (nachweisbar auch in der Studie aus Stanford über die „Nano-Nadel“).
- Erhöhte B-Zell-aktivierende Zytokine
- Erhöhtes Risiko für B-Zell-Lymphome bei älteren ME/CFS-Patienten
- HLA-Assoziation
- Gehäufte Autoimmunerkrankungen bei Angehörigen von ME/CFS-Patienten
- Postinfektiös
- Antikörper gegen Rezeptoren des autonomen Nervensystems
- Wirksamkeit von Immunadsorption bei diesen Patienten

Der Redner stellte dann die Studien im Einzelnen vor.

KTS-1 von 2011 wurde mit einer kleinen Patientenzahl durchgeführt. Der primäre Endpunkt, Verbesserung der klinischen Situation nach 3 Monaten war negativ, der sekundäre Endpunkt nach 6-12 Monaten zeigte eine Verbesserung in der Rituximab-Gruppe.

KTS-2 von 2015 war ebenfalls eine kleine Studie. In der Studie wurden verschiedene Gruppen von Ergebnissen identifiziert: Responder zeigten eine deutliche Besserung, moderate Responder eine leichte Besserung. Es gab auch eine Gruppe von ungefähr der Hälfte, die als Non-Responder keine Besserung aufwies. Die Studie hatte keine Placebo-Gruppe. Damit ist nicht feststellbar, ob gemessene Ergebnisse wirklich auf der Gabe von Rituximab beruhen.

Die RituxME-Studie aus 2019 hat ein klar negatives Ergebnis.

Aufgrund der Ergebnisse kann es derzeit keine Empfehlung geben, Rituximab außerhalb von Studien anzuwenden.

Eine weitere Substanz – Cyclophosphamid - wurde in der CycloME-Studie untersucht. Dieses Medikament ist eigentlich ein Zytostatikum aus der Tumorthherapie und weist entsprechende starke Nebenwirkungen auf. Es hat deutlich breitere Effekte auf das Immunsystem, weil es B- und T- Zellen angreift. Die Ergebnisse zeigen, dass etwa die Hälfte der Patienten ansprach. Auch hier gab es keine Placebo-Gruppe, weshalb die Ergebnisse nur eingeschränkt zu betrachten sind.

Die Frage nach den direkten Auswirkungen der möglichen Autoimmunantwort bei ME/CFS bleibt. Die Hypothese ist hier eine gestörte Eigenregulation des Blutflusses und damit sekundäre Effekte auf den Zellstoffwechsel, um die Energiebalance

aufrecht zu erhalten. Verschiedene Laborbefunde aus dem Stoffwechsel sprechen dafür, z.B. Laktat-Erhöpfung nach Anstrengung oder verringerte Verstoffwechslung von Kohlenhydraten. Weitere Untersuchungen zu Stoffwechslervorgängen sind geplant mit ausgedehnteren Untersuchungen des Metaboloms.

Möglicherweise gibt es bestimmte Risiko-Konstellationen im HLA-System (System der Oberflächenproteine der weißen Blutkörperchen), die bei Patienten etwa doppelt so häufig ausgebildet sind wie in der Normalbevölkerung. Leider sind diese HLA-Veränderungen nicht so häufig, dass sie sich für allgemeine diagnostische Zwecke eignen. Jedoch war in der CycloME-Studie die Rate an Respondern in der HLA-Risiko-Gruppe doppelt so hoch, wie in der ohne HLA-Risiko. Ob dieses jedoch ein echter Effekt des Cyclophosphamids ist, lässt sich aufgrund der fehlenden Placebo-Gruppe nicht sagen. Deshalb sind hier weitere Placebo-kontrollierte Studien erforderlich.

**CE für Fatigatio e.V.**