

Neuroinflammatorische Genese des Chronischen Fatigue Syndroms (ME/CFS)

Michael Sadre-Chirazi-Stark, Eckart Schnakenberg

Schlüsselwörter: Chronisches Fatigue Syndrom, CFS/ME, autonomes Nervensystem, Phase 1 und 2 Genetik
 keywords: Chronic Fatigue Syndrome, CFS/ME, Autonomic Nerve System, Phase 1 and 2 Genetics

Bei Patienten, die über eine nachhaltige Erschöpfung berichten, die durch Erholung nicht mehr abklingt, begleitet mit weiteren somatischen fluktuierenden Beschwerden, muss die Verdachtsdiagnose Chronisches Fatigue Syndrom überprüft werden. Um die Verdachtsdiagnose Chronisches Fatigue Syndrom (CFS) zu bestätigen, bedarf es zunächst einer umfangreichen somatischen Ausschlussdiagnostik von möglichen einzelnen somatischen Krankheitsursachen der beklagten Symptomatik wie zum Beispiel Schilddrüsen-, Leber-, Stoffwechselkrankheiten, neurologischen und Hirnerkrankungen. Um die Diagnose Chronisches Fatigue Syndrom stellen zu können, muss der beklagte Symptomenkomplex mit einer komplexen Symptomliste erfasst werden. Dazu wurden verschiedene diagnostische Interviews entwickelt. Wir beziehen uns auf das Neueste, die kanadischen CFS-Kriterien.

Nach den derzeit gültigen internationalen wissenschaftlichen Leitlinien ist zur Diagnose das semistrukturierte diagnostische Interview für CFS, die sogenannten *Kanadischen Kriterien*, durchzuführen,¹ das überwiegend von Klinikern formuliert wurde. Es ist wesentlich enger gefasst und CFS wird nicht als eine Restkategorie nach Ausschluss anderer Erkrankungen beschrieben, sondern als Störung, bei der zusätzlich mehrere Symptome aus mehreren Organsystemen vorliegen müssten.

Erfragte Funktionsbereiche:

1. Zustandsverschlechterung nach Belastung und Erschöpfung und verzögerte Erholung
2. Schlafstörungen
3. Schmerzen
4. Neurologische/Kognitive Manifestationen
5. Autonome/Neuroendokrine/Immunologische Manifestationen
6. Die Erkrankung besteht seit mindestens sechs Monaten

Als ursächlich für die CFS-Erkrankung wird derzeit als kleinster gemeinsamer Nenner der beforschten Hypothesen ein Zusammenbruch der Hypophysen-Nebennierenrinden-Stressachse gesehen mit daraus resultierenden vielfältigen Funktionsstörungen in den somatischen Funktionsbereichen.² Allerdings wird diese Erkrankung immer noch in ihrer Komplexität nicht erkannt und von Kritikern wird vorgebracht, dass das Krankheitsbild CFS wissenschaftlich nicht bewiesen und eine Außenseitermeinung sei. Das spricht für Unkenntnis oder mangelnde Auseinandersetzung mit der überwiegend internationalen wissenschaftlichen Literatur, obwohl auch in deutschsprachigen Lehrbüchern die Erkrankung beschrieben wurde.^{3, 4, 5, 6} Letztlich führt die Fehleinschätzung des Beschwerdebildes nicht selten zur Empfehlung einer sportlichen Tätigkeit und/oder zu einer Therapie mit Psychopharmaka, was das Risiko einer Exazerbation der CFS/ME Symptomatik deutlich erhöht. Seit 1994⁷ werden Diagnoserichtlinien entwickelt und weiterhin der Entwicklung der Forschungserkenntnisse angepasst. Die Erkrankung wurde folgerichtig in die internationale Klassifikation für Diagnosen (ICD 10) unter der Rubrik *Neurologische Erkrankungen* G 93.3 aufgenommen.

Auch aus diesen Gründen wurde von der obersten amerikanischen Gesundheitsbehörde (CDC Centers for Disease Control and Prevention) eine Kommission eingesetzt, die die Diagnosestellung und die Spezifität der Erkrankung in Abgrenzung zu psychischen und neurologischen Erkrankungen überprüfen sollte. Diese Kommission kam zu dem Ergebnis, dass CFS keine originäre psychische Störung ist. Auch den Begriff *Myalgic Encephalomyelitis* findet sie missverständlich, da der Begriff Enzephalomyelitis eine Hirnhautentzündung, die aber mit den üblichen Methoden der CCT und MRT-Kopf nicht nachzuweisen sei und der Begriff Myalgia (Muskelschmerzen) zwar vorhanden, aber nicht das Kernsymptom sei, nahelege. Vielmehr kommt das Gremium nach Sichtung sämtlicher Forschungsbefunde zu diesem Thema zu dem Schluss, dass die beklagte Kernsymptomatik auf ein Versagen der Signalübertragungsstrukturen, ob neural, hormonell und immunologisch, hindeute. Nur so sei auch die massive Einschränkung in der Leistungsfähigkeit und besonders in der Wiederholbarkeit und dauerhaft abrufbarer Leistungsfähigkeit zu erklären. Diese Überlastung des körperlichen Informationssystems physisch, kognitiv und emotional beeinträchtigt erkrankte Personen in allen Organsystemen (eine Grundlage der Diagnose) und in allen Aspekten ihres Lebens. Die Kommission schlägt daher eine neue, den derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnissen adäquatere Namensgebung vor: Systemische Belastungsintoleranzkrankung (SEID Systemic exertion intolerance disease).

Studie

Beziehen wir uns auf die Hypothese, dass der Körper an einem bestimmten Punkt eine vollständige Belastungsintoleranz sowohl muskulärer Kraft als auch kognitiver Funktionen (Post-Exertional-Malaise, PEM), wie es bei diesen Patienten deutlich wird, zeigt, ist die nächste Frage, welchen Belastungen der Körper ausgesetzt ist oder ob bakterielle (z. B. Lyme Borreliose) oder virale Erkrankungen (z. B. Epstein Barr, Herpes, Dengue, aber auch Covid 19) als Auslöser der massiven Funktionseinschränkungen eine Rolle spielen. Bei gründlicher Anamnese dieser Patienten lassen sich weitere Belastungsfaktoren identifizieren: eine Exposition mit Umwelttoxinen oder auch psychische traumatische

Ereignisse,⁸ wie zum Beispiel Operationen, traumatische Unfälle oder der Tod einer nahestehenden Person^{4, 9, 10} oder eine schon ab der Kindheit andauernde Infektanfälligkeit wie einer der Autoren schon lange beobachten konnte.¹¹ In wieder anderen Fällen hat CFS/ME einen stufenweisen Verlauf ohne einen offensichtlichen Auslöser.⁹

Belastungen lassen sich als Stressoren definieren, die eine tatsächliche oder subjektiv empfundene Bedrohung der eigenen physischen und/oder psychischen Integrität darstellen. Aus biochemischer Perspektive geht Stress mit der Ausschüttung relevanter Botenstoffe, wie Katecholaminen und Glukokortikoiden, einher. Bei Stress ist immer ein Stressor als auslösender Faktor und eine Stressreaktion involviert.

Sämtliche unserer neurophysiologischen und psychologischen Systeme sind auf das Aufrechterhalten von Stabilität und Balance durch Dynamik, Veränderung und Anpassung ausgerichtet: das Aufrechterhalten von Homöostase. Dies erfolgt primär durch die Aktivierung und Modulierung der körpereigenen Stresssysteme: der HPA-Achse und dem ANS.¹²

Im Falle von mehreren Belastungsfaktoren kommt es zu einer Überschreitung der gewöhnlichen Stressreaktion.¹³ Die Belastung, die durch eine verlängerte oder chronische Aktivierung der Stressreaktion entsteht, wird als allostatistische Last bezeichnet.^{14, 15} Es kommt zur allostatistischen Überlastung, wenn die kumulierten Effekte allostatischer Last mit einem unvorhersehbaren belastenden Ereignis kollidieren.¹⁶ Im Falle von CFS/ME kann es sich dabei zum Beispiel um virale Infektionen oder physische bzw. psychische Traumata handeln.

Als weitere Belastungsfaktoren, die eine allostatistische Dauerbelastung darstellen können, lassen sich genetisch bedingte eingeschränkte Aktivitäten in Polymorphismen in Immunitäts- und/oder entgiftungsrelevanten Genen nachweisen.^{17, 18} Bereits in einer Cross-over-Doppelblindstudie zeigte sich,¹⁸ dass genetische Varianten der hier untersuchten Phase-II-Enzyme signifikant im Zusammenhang mit einer erhöhten Chemikalienempfindlichkeit stehen und somit einen Teil des Beschwerdebildes einer multiplen Chemikaliensensitivität erklären. Der menschliche Organismus verfügt über Phase-I- und Phase-II-Enzyme, die sowohl exogene Noxen als auch endogene, ausscheidungspflichtige Substanzen in einen wasserlöslichen Zustand überführen. Hierbei handelt es sich um ein elementares Stoffwechselprinzip, ohne dessen Funktion die Metabolite im Körper akkumulieren würden – der Mensch wäre nicht lebensfähig. Sequenzvarianten in den Genen der Phase-I- bzw. Phase-II-Enzyme führen zu einer Funktionsänderung, und sind erblich. Im Falle eines Funktionsverlustes werden die entsprechenden Enzyme nicht oder in nicht ausreichend funktionsfähiger Form gebildet.

Die Enzyme der Glutathion-S-Transferase (GST) sind das wichtigste Entgiftungssystem des Menschen. Mithilfe des Tripeptides Glutathion und den Glutathion-S-Transferasen wird das Glutathion an Fremdstoffe bzw. andere ausscheidungspflichtige Substanzen konjugiert. Auf diesem Wege wird eine Wasserlöslichkeit und damit Ausscheidungsfähigkeit gewährleistet. Es sind verschiedene Enzyme der Familie der Glutathion-S-Transferasen bekannt; zu den Genvarianten der Glutathion-S-Transferasen GSTM1, GSTP1 und GSTT1 liegen die meisten wissen-

schaftlichen Studien vor. Während die Gene der GSTM1 und GSTT1 vornehmlich in der Leber und Niere exprimiert werden, wird das GSTP1 Gen insbesondere im zentralen Nervensystem gebildet. Liegt eine Mutation homozygot in einem Gen vor, entfällt die Funktion der Glutathionkonjugation bzw. ist deutlich beeinträchtigt.

Die Katechol-O-Methyltransferase (COMT) wird im präfrontalen Cortex gebildet. Sie ist an der Methylierung von Katecholaminen (z. B. Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin) sowie Katecholöstrogenen beteiligt. Grundsätzlich überträgt sie eine Methylgruppe vom S-Adenosylmethionin auf den Reaktionspartner. Sie nimmt auf diese Art und Weise ebenfalls am Fremdstoffmetabolismus teil. Eine Genvariante führt zu einem etwa 3 bis 4-fachen Aktivitätsverlust, verbunden mit dem Risiko einer Dopaminanflutung.

Die Superoxiddismutase 2 (SOD2) ist nicht unmittelbar an der Entgiftung und Ausscheidung von Fremdstoffen beteiligt, sondern vielmehr an der Elimination von Sauerstoffradikalen in den Mitochondrien. Das SOD2-Gen ist aber nicht in der mitochondriale DNA lokalisiert, es ist ein kernständiges Gen, dessen Enzymprodukt in den Mitochondrien aktiv ist. Eine seit vielen Jahren bekannte SOD2-Genvariante führt zu einer reduzierten Aktivität, umgekehrt proportional steigt der oxidative Stress.

Somit wurden in dieser Pilotstudie Sequenzvarianten wichtiger Enzyme analysiert, deren Funktionen im Zusammenhang mit einer genetisch bedingten Entgiftungsfunktion stehen. Sie tragen zur Homöostase von Giftungs- und Entgiftungsprozessen bei, was bei einer genetisch bedingten Fehlfunktion ein Ungleichgewicht und somit einen überforderten Stoffwechsel als Grundlage einer CFS/ME Disposition erwarten lässt.

Methodik

Dieser Hypothese der genetisch bedingten Entgiftungsstörung als Teil der Ursache einer CFS/ME Symptomatik folgend, haben wir in unserem Institut seit 2018 für Patienten, die die Diagnose Chronisches Fatigue Syndrom nach den Kanadischen Kriterien erfüllten, diese Polymorphismen überprüft. Im Vordergrund standen dabei die Enzyme COMT, SOD 2, GSTM1, GSTT1, GSTP1. Die Untersuchungen wurden im IPGD (Institut für Pharmakogenetik und genetische Disposition, Langenhagen/Peine) durchgeführt.

Ergebnisse

Es zeigten sich folgende Häufigkeiten:

COMT-Studie			
	n	Frequenz (allgemeine kaukasische Bevölkerung)	
AA reduziert	11	27 %	21,50 %
AG 50 % reduziert	20	49 %	49,70 %
GG 100 % aktiv	10	24 %	22,40 %
Summe:	41	(n=4390)	

Tab. 1: COMT

GSTM1-Studie			
	n		Frequenz (allgemeine kaukasische Bevölkerung)
*0/*0 nicht angelegt	22	51 %	51,70 %
*0/*1 reduziert	18	42 %	39,80 %
*1/*1 aktiv	3	7 %	8,50 %
Summe:	43		(n=5765)

Tab. 2: GSTM1

GSTP1-Studie			
	n		Frequenz (allgemeine kaukasische Bevölkerung)
*A/*C, *B/*B reduziert	7	26,90 %	22,50 %
*A/*A aktiv	14	53,80 %	45,00 %
*A/*B reduziert	5	19,20 %	32,50 %
Summe:	26		(n=5926)

Tab. 3: GSTP1

GSTT1-Studie			
	n		Frequenz (allgemeine kaukasische Bevölkerung)
*0/*0 nicht angelegt	6	14 %	17,70 %
*0/*1 reduziert	22	50 %	47,60 %
*1/*1 aktiv	16	36 %	34,70 %
Summe:	44		(n=5777)

Tab. 4: GSTT1

SOD2-Studie			
	n		Frequenz (allgemeine kaukasische Bevölkerung)
TT deutlich reduziert	13	32 %	25,50 %
CT moderat reduziert	18	44 %	49,50 %
CC aktiv	10	24 %	25,00 %
Summe:	41		(n=6323)

Tab. 5: SOD2

CFS Patienten-Studie	
COMT, GSTM1, GSTT1, SOD2	n=13 von 50
	26 %
Controls	7-8 %
* Datenbank PubMed	

Tab. 6: mehr als ein Enzym gleichzeitig mit verminderter Aktivität

Die Analyse der genetischen Untersuchungen für die konsekutive Stichprobe der Patienten mit der gesicherten Diagnose Chronisches Fatigue Syndrom zeigt, dass bei den Enzymen COMT, GSTP1 und SOD2 im Vergleich zur hiesigen kaukasischen Kontrollbevölkerung über alle Diagnosen hinweg eine höhere Häufigkeit der homozygot defizitären Enzymfunktionen zu verzeichnen war.

Wenn bei Patienten bei den beobachteten Enzyme COMT, GSTM1, GSTT1 und SOD2 gleichzeitig mehr als eines aufgrund der Genvarianten als defizitär in ihrer Aktivität einzuschätzen war, dann wird die erhöhte Häufigkeit zur Vergleichsgruppe noch deutlicher (Tab. 6).

Interpretation

Daraus lässt sich schließen, dass die in der Studie beobachteten CFS Patienten eine erhöhte defizitäre genetisch bedingte Enzymkapazität in der Entgiftungs- und Stressverarbeitungskapazität haben. Dies kann als ein Bestandteil einer erhöhten allopathischen Last interpretiert werden, denen diese Patienten genetisch bedingt ausgesetzt sind (Abb. 1).

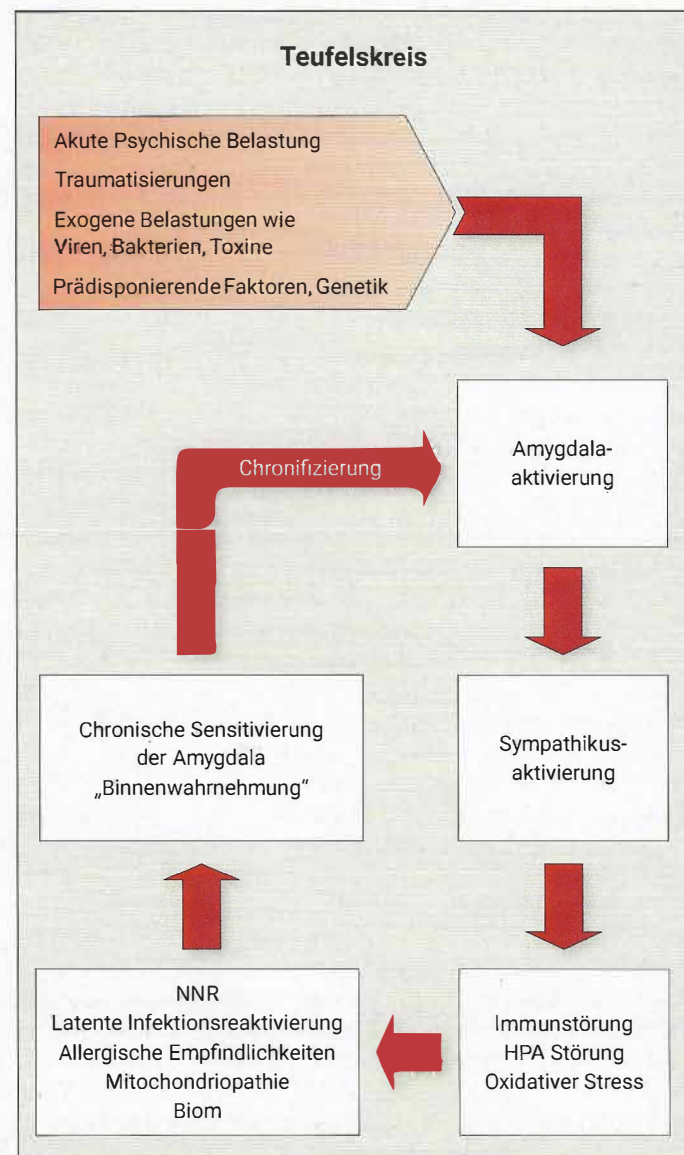


Abb. 1: Circulus Vitiosus der Sympathikusaktivierung

Klinisch therapeutisch bedeutet dies, einerseits die identifizierten defizitären Enzymleistungen durch geeignete Spurenelementen-, Aminosäuren- und Vitaminsubstitutionen auf der strukturellen Seite zu unterstützen und die Vermittlung von Stressbewältigungstechniken auf der psychologischen Seite und andererseits über Ernährung und Vermeidung von Toxinen insgesamt die allopathische Last zu verringern.

Weitere Auswertungen werden die Zusammenhänge mit den umfangreich vorliegenden klinischen Daten aufzeigen.

Autoren:

Michael Sadre-Chirazi-Stark, Institut für Stress- und Fatigieforschung
Beim Schlump 29, 20144 Hamburg

Eckart Schnakenberg, Institut für Pharmakogenetik und genetische Disposition
Ostpassage 9, 30853 Langenhagen

Korrespondenzanschrift:

Michael Sadre-Chirazi-Stark
Institut für Stress- und Fatigieforschung
Beim Schlump 29, 20144 Hamburg
Tel: 040-41497145, E-Mail: kontakt@prof-stark.de
www.prof-stark-institut.de

Literatur

- 1 Carruthers B et al.: Myalgic Encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine* October 2011; Volume 270, Issue 4, pages 327-338
- 2 Young SY, Ziaja C, Sadre Chirazi-Stark M: Differenzierung von akuter Belastung und Chronischer Fatigue „CFS“: Eine Fallstudie. DGPPN Kongress 2020
- 3 Bleijenberg G, van der Meer JWM: „Chronisches Fatigue Syndrom“. *Harrisons Innere Medizin* 2016
- 4 Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG: Onset patterns and Course of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrom. *Front Päd* 2019 Vol 7, Art 12
- 5 Komaroff AL: Advances in Understanding the Pathophysiology of Chronic Fatigue Syndrome 2019; *JAMA* August 13, Volume 322, Number 6
- 6 Sweetman E, Noble A, Edgar C, Mackay A, Helliwell A, Vallings R, Ryan M, Tate W: Current Research Provides Insight into the Biological Basis and Diagnostic Potential for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *Diagnostics* 2019; 9(3): 73
- 7 Fukuda K, Strauss SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff AL and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group: The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Diagnosis and Treatment* 1994; 953-959
A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Annals of Internal Medicine* 1994; 121: 953-959. Deutsche Übersetzung: Metzen GM, Sobetzko HM: Chronic-Fatigue-Syndrom – ein integrativer Definitions- und Forschungsansatz. *Umweltmed Forsch Prax* 1(4): 221-228 1996
- 8 Reidt von der A: Kindheitstraumata als Risikofaktor für eine dysfunktionale Herzratenvariabilität bei Patient*innen mit CFS/ME. 2021; BA Arbeit, Universität Lübeck, FB Psychologie
- 9 Holgate ST, Komaroff AL, Mangan D, Wessely S: Chronic fatigue syndrome: Understanding a complex illness. *Nature Reviews Neuroscience* 2011; 12(9): 539–544 <https://doi.org/10.1038/nrn3087>
- 10 Mackay A, Tate WP: A compromised paraventricular nucleus within a dysfunctional hypothalamus: A novel neuroinflammatory paradigm for ME/CFS 2018 *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 32, 2058738418812342. <https://doi.org/10.1177/2058738418812342>
- 11 Stark FM, Sobetzko HM: Approaches to Coping with Chronic Fatigue Syndrome (CFS) – Ansätze zur Krankheitsbewältigung beim Chronischen Erschöpfungssyndrom (CFS). *Zbl. Hyg. Umweltmed.* 1998/99; 202: 179-190
- 12 McEwen BS, Seeman T: Protective and damaging effects of mediators of stress. Elaborating and testing the concepts of allostasis and allostatic load. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998/99; 896: 30-47 <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb08103.x>
- 13 Chrousos GP, Gold PW: The Concepts of Stress and Stress System Disorders: Overview of Physical and Behavioral Homeostasis 1992; *JAMA* 267(9): 1244-1252. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>
- 14 Gunnar M, Quevedo K: The Neurobiology of Stress and Development. *Annual Review of Psychology* 2016; 58(1) 145-173 <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605>
- 15 McEwen, Bruce S, Stellar E: Stress and the Individual: Mechanisms Leading to Disease. *Archives of Internal Medicine* 1993; 153(18): 2093-2101 <https://doi.org/10.1001/archinte.1993.00410180039004>
- 16 Arroll MA: Allostatic overload in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Medical Hypotheses* 2013; 81(3): 506-508 <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.06.023>
- 17 Morris G, Maes M, Berk M, Puri BK: Myalgic encephalomyelitis or chronic fatigue syndrome: how could the illness develop? *Metabolic Brain Disease* 2019; 34:385-415 <https://doi.org/10.1007/s11011-019-0388-6>
- 18 Schnakenberg E, Fabig KR, Stanulla M, Strobl N, Lustig M, Fabig N, Schloot W: A cross-sectional study of self-reported chemical-related sensitivity is associated with gene variants of drug-metabolizing enzymes. *Environ Health.* 2007 Feb 10; 6:6