

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

PD Dr. med.
Wilfried Bieger

Privat-Praxis für Neurostress
München

**Chronic Fatigue Syndrom (CFS)/
Myalgic Encephalomyelitis (ME)**

Aktuelle Praxis

April 2011

Inhalt:

Einleitung.....3

Diagnostik.....7

Therapie.....10

Der Fall.....22

Literatur.....27

ME / CFS – Aktuelle Praxis

Einleitung

CFS (*Chronic Fatigue Syndrome; Chronisches Erschöpfungssyndrom*) oder wahrscheinlich zutreffender **ME/CFS** (*Myalgic Encephalomyelitis*), ist eine Erkrankung, die vor allem in Deutschland bisher wenig Akzeptanz gefunden hat und hier eher zu den *somatoformen Gesundheitsstörungen* gerechnet wird.

Die Zahl der Patienten in Deutschland kann nur vage geschätzt werden, man vermutet etwa 300.000. Kürzlich wurde allerdings erstmals in Europa eine Bevölkerungsstudie außerhalb klinischer Bedingungen durchgeführt, bei der erheblich höhere Zahlen ermittelt wurden (van't Leven, 2009). Unter 22.500 Befragten fanden sich 30.5 % mit unklassifizierter chronischer Fatigue und 1.0 % CFS Betroffene, was für Deutschland die hohe Zahl von 800.000 CFS-Patienten bedeuten würde. Ältere Untersuchungen kamen dagegen nur auf 0.2 – 0.3% (Steele, 1998).

Zu den wichtigsten klinischen Problemen, die bei Behandlungskonzepten angegangen werden müssen, sind zu rechnen:

- Fatigue, zentrale Erschöpfung, mehr als 6 Monate bestehend;
- Verstärkung der Erschöpfung nach Belastung, also hilft körperliche Aktivierung?
- Rezidivierende Lymphknotenschwellungen, Hinweis auf Infekt?
- Schmerzen ohne Entzündungszeichen, insbesondere Arthralgien, Myalgien, Fibromyalgie, – ein neuropathisches Beschwerdemuster;
- Neurologische Störungen wie Verwirrung, Konzentrationsverlust, gestörtes Kurzzeitgedächtnis, Wortfindungs-, Koordinationsstörungen;
- Neuroendokrine Beschwerden wie Hitze-/Kälteintoleranz, Hypoglykämien, Appetitstörungen, Gewichtsschwankungen, verminderte Stresstoleranz, emotionale Labilität, Hinweise auf die erhebliche Beeinträchtigung zentraler Regulationsmechanismen;
- Gehäufte Unverträglichkeiten gegenüber Nahrungsmitteln, Chemikalien, Geräuschen, Licht ; d.h. neuro-vegetative Störungen mit Veränderung der Reizschwelle.

Trotz zum Teil intensiver Bemühungen, vorwiegend allerdings außerhalb von Deutschland, konnte die Pathophysiologie des CFS bisher nicht aufgeklärt werden. Von Beginn an wurden virale Infektionen verdächtigt, konnten jedoch nicht überzeugend nachgewiesen werden. Bis heute steht allerdings EBV als pathogener Faktor im Verdacht, da die Erstinfektion im Erwachsenenalter häufig mit lang anhaltender postinfektiöser Fatigue einhergeht und die Reaktivierung latenter EBV-Infektionen ein gesundheitliches Risiko darstellt.

Andere Erklärungsmodelle wie CFS als Langzeitfolge von Umweltbelastungen oder das in letzter Zeit stark diskutierte Konzept der Mitochondriopathie und der kumulativen Effekte oxidativer und inflammatorischer Mechanismen liefern Anhaltspunkte aber offensichtlich nicht die Erklärungen für CFS.

Im Oktober 2009 wurde CFS erstmals mit einem Retrovirus in Verbindung gebracht (Lombardi, 2009), der 2006 bei Patienten mit Prostata-Ca gefunden worden war. Bei 68 von 101 CFS-Patienten (67 %) wurde dieser humane Gammaretrovirus XMRV (*Xenotropic Murine Leukemia Virus-related Virus*) gefunden, und nur bei 3,7 % von 218 gesunden Kontrollpersonen.

XMRV repräsentiert eine neue Klasse von Retroviren, die sich von den Mäuse-Leukämieviren (MLV) ableitet und durch Mutation infektiös geworden ist. XMRV gelangt über den Membranrezeptor XPR1, der u.a. auch von T- und B-Lymphozyten exprimiert wird, ins Zellinnere (Rusmevichientong, 2010). Gesunde Zellen können sowohl durch infizierte Zellen (virale DNA) als auch durch Plasma (virale RNA) von CFS-Erkrankten infiziert werden. Der Infektionsweg beim Menschen ist allerdings nicht geklärt, Bluttransfusionen kommen wohl nur in Ausnahmefällen in Betracht (Klein, 2011).

XMRV verfügt über ausgeprägte immunsuppressive und neurotoxische Eigenschaften und könnte daher als Verursacher der Neuropathologie und Immundysfunktion bei CFS-Patienten in Frage kommen.

Die Virusreplikation kann durch Zytokine (TNF-alpha) und oxidative Metaboliten über NF-kB-abhängige Mechanismen (Sakakibara, 2011) stimuliert werden. Zu den besonderen Merkmalen von XMRV/MLV gehört außerdem ein Glukocorticoid-Response-Element (*GRE*), das Enhancer-Funktion besitzt. Über GRE können Steroidhormone (Cortisol, Androgene) die Virus-Replikation stimulieren und toxische Wirkungen von XMRV induzieren.

Eine Untersuchung führender US-Forschergruppen kam im August 2010 auf 86,5 % Nachweisrate MLV-assoziiierter DNA bei CFS Patienten und bei 6,8 % gesunder Kontrollen (Lo, 2010). Mehrere andere Gruppen kamen jedoch zwischenzeitlich zu negativen Ergebnissen und zuletzt wurde von verschiedenen Seiten der Verdacht geäußert, dass es sich bei den positiven Ergebnissen um Kontaminationsfehler handelt (Diskussion bei Kearney, 2010).

In Deutschland konnte XMRV weder beim Prostata-Ca (Fischer, 2008) noch in der bisher einzigen CFS-Studie (Hohn, 2010) gefunden werden, allerdings kürzlich im Sputum immunkompromittierter Patienten (Fischer, 2010). Die Kontroverse geht weiter.

Wo stehen wir also heute?

XMRV hat sich als hochkontroverses Thema erwiesen, vor allem sein möglicher Zusammenhang mit CFS. Die Kontaminationsapologeten scheinen allerdings nicht Recht zu behalten. Die erfolgreichen Gruppen haben enormen Aufwand getrieben, Kontaminationen zu vermeiden. XMRV kann wohlö auch molekulargenetisch eindeutig von potentiellen viralen Kontaminationen unterscheiden werden.

Allerdings hat sich der Nachweis von XMRV im Blut als enorm schwierig und aufwendig herausgestellt. In der Regel reicht es nicht aus, virale RNA im Plasma oder XMRV-DNA in Lymphozyten mittels PCR, RT-PCR oder auch nested PCR nachzuweisen. Der Virus muss zunächst durch Kulturverfahren angereichert werden.

Die Patientenzellen werden mehre Wochen unter stimulierenden Bedingungen kultiviert und darüber hinaus noch mit hochsuszeptiblen LnCap-Zellen kokultiviert, gefolgt vom PCR-Nachweis mit XMRV-spezifischen Primern. Die Nachweisquote hängt u.a. auch stark von der geeigneten PCR-Methode und den gewählten Primern ab (Danielson, 2011).

Es wird diskutiert, dass Blutzellen kein primäres Reservoir für XMRV sind und der Virus sich vorrangig in verschiedenen Geweben (ZNS, Prostata, Mukosa) anreichert. Immunzellen verfügen über Hemmfaktoren wie das RNase L-System oder APOBEC3, die die Replikation von Retroviren höchst effektiv blockieren (Chaipan, 2011). Der XMRV-Nachweis im Blut kann daher auch bei Kombination aller beschriebenen Amplifikationsmethoden nicht 100% sicher gemacht werden.

XMRV induziert zuverlässig humorale Immunreaktionen. Bereits in der ersten CFS-Arbeit (Lombardi, 2009) wurden auch XMRV-Antikörper gefunden. Bei einigen Fällen waren ausschließlich XMRV-Antikörper und kein Virus nachweisbar, was mit leichter CFS-Symptomatik einherzugehen scheint (Mikovits, persönliche Mitteilung).

Mit den inzwischen verfügbaren Methoden der Kulturanreicherung, Kokultur mit suszeptiblen Zellen, optimierter PCR und der Antikörperdetektion mit EIA oder Western Blot wurde die Nachweisquote der XMRV-Infektion auf nahezu 90% der getesteten CFS-Patienten gesteigert (Mikovits, 2010).

Damit ist aber nicht geklärt, ob XMRV auch für die Pathogenese des CFS maßgeblich ist. XMRV könnte lediglich eine Triggerfunktion für die Reaktivierung von Herpesviren, z.B. EBV, haben und diese könnten dann für die eigentliche Erkrankung verantwortlich sein. Übermäßiger Stress, akute Infektionen oder gravierende Umweltbelastungen könnten andererseits über Cortisol bzw. Entzündungsfaktoren zur Proliferation von XMRV führen und den Beginn der Erkrankung einleiten.

Seitdem sich die Gewissheit verdichtet, dass XMRV fast regelmäßig bei CFS vorkommt, wird mit wachsendem Interesse nach weiteren XMRV-assoziierten Erkrankungen gefahndet, das mögliche pathogenetische Potential des Virus geprüft und das Potential antiretroviraler Therapien getestet. Die im Folgenden aufgeführten Erkrankungen werden inzwischen mit XMRV assoziiert. Besonders bemerkenswert scheint die hohe Prävalenz von XMRV beim Post-Lyme Syndrom (post lyme disease; *chronic lyme disease*), das bisher eigentlich nur mit Borrelien in Zusammenhang gebracht wurde (17.1.2011- www.gordonmedical.com).

XMRV Krankheitsassoziationen in Diskussion

- CFS
- Prostata-Karzinom
- Fibromyalgie
- Post-Lyme Syndrom
- MS
- Parkinson ALS
- Autismus
- Neuropathie
- Autoimmun Neuropathie
- Demenz
- Lymphom
- Inflammatorisches Mamma-Carcinom

Diagnostik

Die Identifizierung von XMRV als möglichem pathogenetischem Faktor beim chronischen Fatiguesyndrom ändert die bisherigen diagnostischen Strategien und führt zwangsläufig zur Überprüfung der bisherigen therapeutischen Ansätze. Im Zentrum stehen die neurotoxischen, immunsuppressiven und proentzündlichen Komplikationen, die seit vielen Jahren in unterschiedlicher Ausprägung bei CFS beobachtet werden und die ohne weiteres in das Pathogenitätsmuster des XMRV passen.

I. Virusnachweise

- XMRV DNA, XMRV RNA, XMRV-Kokultur, XMRV-Antikörper
- EBV-, CMV-, HHV6-DNA
- EBV-Latenzmarker
- Immunaktivierungsmarker

Die Reaktivierung verläuft bei CFS anscheinend in der Regel nicht komplett; intakte Viren kommen nicht frei in Umlauf. In diesem Fall ist die Messung der mRNA von bestimmten viralen early-Antigenen vorzuziehen. Die unterschiedlichen Latenzstadien des EBV können anhand des mRNA-Musters von drei Schlüsselantigenen festgestellt werden (Tabelle 2).

Tabelle 1: Stadienmarker der EBV-Aktivität/Reaktivierung in B-Gedächtniszellen. Die unterschiedlichen Latenzstadien des EBV sind durch die viralen Antigene EBNA-1, LMP-1 und EBER eindeutig zu differenzieren. Während EBER-Antigene von allen latent infizierten B-Zellen exprimiert werden, ist das höchste (aktivste) Latenzstadium auch durch die Expression von EBNA und LMPs charakterisiert.

	EBNA-1	LMP-1	EBERs
Latenz 0	-	-	+
Latenz I	+	-	+
Latenz II	+	(+)	+
Latenz III	+	+	+

Ein weiteres diagnostisches Instrument für die Feststellung einer Virus-induzierten Immunaktivierung ohne Kenntnis des betreffenden Virus ist die Analyse von antiviralen Response-Faktoren wie MxA oder TRAIL. Vor allem das Interferon-induzierbare MxA, das als Inhibitor viraler Replikation fungiert, erscheint als Marker für eine Vielzahl von Viren geeignet (Haller, 2007).

II. Immundysfunktion

Die Immundysfunktion bei CFS ist durch das Nebeneinander von Immunaktivierung und Immundepression charakterisiert:

- Reduktion der natürlichen Killerzellen
- Abfall der NK-Zytotoxizität
- Verminderung reifer B-Zellen (CD19)
- vermehrt unreife B-Zellen (CD20+/CD23+)
- T-Zellaktivierung (CD3/CD38+)
- Klonale Vermehrung von gamma/delta-T-Zellen
- Reduzierte T-Zellproliferation
- Verschiebung der Th1:Th2-Relation

Als Folge der Immundysfunktion kann es zur Reaktivierung von latenten Virusinfektionen, vor allem EBV, seltener auch CMV und HHV6, oder zu protrahierten Virusinfektionen (Coxsackie, Parvovirus) kommen. Die Diagnostik der Herpesvirus-Reaktivierung stellt besondere Anforderungen. Die Serologie, bzw. der Nachweis der mRNA für virale Early Antigene ist in der Regel nicht hilfreich, der molekular-genetische Nachweis viraler DNA (z.B. EBV-DNA) ist notwendig.

III. Inflammation/Zytokine

Für die Analyse der Zytokinaktivierung ist Serum wegen kurzer Halbwertszeiten und Transporteinflüssen nur bedingt geeignet. Der hochsensitive Nachweis der Zytokinaktivierung gelingt eher mit dem in vitro Zytokininduktions-Test (ITT/Immun-Transformationstest). Ein besonders empfindlicher Globaltest der entzündlichen Aktivierung ist schließlich der molekulargenetische Nachweis der NF-kB-Aktivität:

- Serum: Interleukin-1 β , IL-6, TNF-alpha
- Lymphozyten in vitro: ITT
- Zellen: NF-kB molekulargenetisch

Mikovits (2011) postulieren eine ME/CFS-typische Zytokin-Signatur folgender Gewichtung, die zu 98% prädiktiv für XMRV-Infektion sein soll:

• IL-8	100	IL-7	25
• IL-13	75	IFN-a	16
• MIP-1 β	38	IL-6	15
• TNF-a	32	MIP-1alpha	14
• MCP-1	28	GM-CSF	10

IV. Neurodysbalance/Neuroinflammation

- Hypocortisolismus
- Neurosteroid: DHEA, Vitamin D, Östradiol, Progesteron, Testosteron
- Serotonin/Dopamindefizit
- GABA:Glutamat-Dysbalance
- Latente Hypothyreose (TSH)

V. Mitochondrienfunktion

Der chronische Entzündungsprozess des CFS führt zu metabolischem Stress mit verstärktem Anfall von oxidativen und nitrosativen Metaboliten, erhöhtem Glutathionverbrauch und Einschränkungen der mitochondrialen Funktion, was wiederum in verminderter Energieausbeute und zusätzlichem Anfall von Oxidantien resultiert.

- Glutathion (zellulär)
- Nitrotyrosin
- Vitamin B2, B6, B12, Folat
- Holo-Transcobalamin oder Methylmalonsäure
- Homocystein
- Coenzym Q10
- Ferritin
- Magnesium, Zink, Selen

VI. Genetik

Verschiedene genetische Varianten sind bei CFS näher beschrieben worden, die zum Erkrankungsrisiko beitragen. Sie betreffen den Glukocorticoid-Rezeptor, den CRH-Rezeptor und die Tryptophanhydroxylase (Tph), also die Cortisol- und Serotoninfunktion, außerdem das proinflammatorische Interleukin 6 (Smith, 2006). Weitere häufigere Genvarianten dieser Funktionskomplexe sind in Diskussion:

- Cortisol/CRH: NRC1, und CRH2.
- Serotonin: Tph I/II, SERT, MAOA
- Katecholamine: COMT
- Inflammation: IL-1 β , IL-6

Therapie

I. Antivirale Therapien

Durch die Entdeckung von XMRV und dessen Beteiligung beim CFS rückt erstmals eine kausale CFS-Therapie in den Bereich des Möglichen, auch wenn wir derzeit weit davon entfernt sind, die Bedeutung von XMRV für die Entstehung und die klinischen Besonderheiten des CFS zu kennen. Verschiedene Behandlungsstrategien werden derzeit getestet, ihre Wirksamkeit kann noch nicht beurteilt werden.

I.1: Antiretrovirale Therapie mit einzelnen oder kombinierten AIDS-Präparaten, die sich *in vitro* als wirksam gegenüber XMRV erwiesen haben: die reverse Transcriptase-inhibitoren **Zidovudin**, **Tenofovir** und der Integraseinhibitor **Raltegravir**.

I.2: Elimination infizierter, unreifer B-Zellen mit dem B-Zellantikörper **Rituximab** (CD20-mAb). Diesem Ansatz liegt einerseits die Beobachtung zugrunde, dass B-Lymphozyten ein bevorzugtes Virusreservoir bilden und vermehrt unreife B-Zellen, deren Ausreifung verzögert oder blockiert ist, ins Blut gelangen. Tatsächlich hatte - noch vor Entdeckung von XMRV bei CFS – die Behandlung mehrerer CFS-Patienten mit Rituximab, die ein Hodgkin-Lymphom entwickelt hatten, einen weitgehenden Rückgang der Fatiguesymptomatik bewirkt (Fluge, 2009).

I.3: Seit kurzem erfolgen auch erste Behandlungen mit **Gc-MAF** (Gc-Macrophage activating factor; Gc-Globulin). Gc-MAF fungiert als Vitamin D-bindendes Globulin. Durch Deglycosylierung über lymphozytäre Glykosylasen wird es zu einem potenten Makrophagen-aktivierenden Faktor umgewandelt, der die Antigen-Erkennungsfähigkeit des zellulären Immunsystems massiv stimuliert. Gc-MAF wird bisher schon erfolgreich in der Krebstherapie eingesetzt.

I.4: **Artesunat** aus Artemisin hat traditionelle Bedeutung in der Malariatherapie. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, dass Artemisine auch über Antitumor-Fähigkeiten und gute antivirale Fähigkeiten verfügen. Sie hemmen die Proliferation von Herpesviren (CMV) und zumindest im *in-vitro* Experiment auch die XMRV-Proliferation (Mikovits, 2011). Artesunat wirkt u.a. durch Blockade der NF-kB-Aktivierung.

I.5: Bei dringendem Verdacht oder nachgewiesener Herpesvirus-Reaktivierung (EBV > CMV > HHV6) hat die antivirale Therapie mit **Valaciclovir** (**Valtrex®**) für EBV und **Valganciclovir** oder **Cidofovir** (**Vistide®**) für CMV und HHV6 Erfolg gezeigt. Die 6-monatige Behandlung mit Valganciclovir von 16 CFS-Patienten mit Verdacht auf prothizierte/reaktivierte Herpesvirusinfektion (auffällige EBV-, CMV- oder HHV6-Serologie) führte in 70% zu voller oder weitgehender Remission (Kogelnik, 2006). Lerner (2011) berichtet über ähnliche Ergebnisse bei 140 Patienten nach zum Teil mehrjähriger Behandlung mit den betreffenden Virostatika. Auch über **Nexavir**, ein in Amerika verbreitetes, rezeptpflichtiges Präparat, werden gute Erfahrungen bei CFS berichtet.

Nexavir wird aus Schweineleber gewonnen und soll antivirale und antientzündliche Eigenschaften haben. Es wirkt gut bei Herpesvirus-infektionen (EBV, HHV6).

I.6: Schließlich kann auch durch Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX2) die Proliferation von Herpesviren blockiert werden (Schröer, 2008). Virusinfektionen induzieren die exzessive Bildung von COX2, wobei dem NF-kB-Reaktionsweg eine Schlüsselfunktion zukommt. Verschiedene **COX2-Inhibitoren** haben antivirales Potential bewiesen, u.a. selektive COX2-Hemmer wie Celecoxib und Indomethacin. Auch Curcumin, Quercetin, oder Resveratrol verfügen über erhebliches COX2-spezifisches Hemmpotential.

Tabelle I: Antivirale Therapien

Kombipräparat	Ergänzungen	Optionen
CFS antivir Artemisia, Lysin, Curcumin, Quercetin, Boswellia, Olivenblatt	Nexavir Celecoxib Gc-MAF	Valaciclovir, Valganciclovir Raltegravir, Tenofovir, Zidovudin, Rituximab

II. Immunmodulierende Therapien

Außer der antiviralen Therapie ist die Stärkung der antiviralen Immunität ein wichtiges Thema, da beim CFS sowohl die NK-Zellzytotoxizität als auch die T-Zellfunktion häufig eingeschränkt sind. Allerdings kann man derzeit nicht sicher sein, ob durch immunstimulierende Behandlung der Erkrankungsprozess forciert wird und vielmehr die Proliferation von XMRV angestoßen wird. Daher sind bei immunmodulatorischen Behandlungsversuchen enge Kontrollen erforderlich. Ein geeigneter Immunmodulator, der sowohl die NK- als auch die T-Zellaktivität stärkt, ist **Arabinogalactan** (MGN-3).

Eine Alternative sind die asiatischen *Immunpilze* **Reishi**, **Cordyceps** und **Shiitake**. Polysaccharide aus Reishi stimulieren neben Makrophagen und B-Zellen die T-Zellproliferation, die Zytokinproduktion (IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-2, IFN γ , ICAM-1) und vor allem die NK-Zytotoxizität. *Cordyceps* (*C. sinensis*) ist ein Pilz, dessen Polysaccharidextrakt deutliche Fatigue-senkende und immunmodulatorische Effekte hat. Das Polysaccharid Lentinan, der Hauptwirkstoff aus Shiitake, hat breite immunstimulierende Effekte, aktiviert T_H-Zellen, B-Zellen, NK-Zellen und Makrophagen, steigert die Sekretion u.a. von IL-1, IL-2, IFN γ , TNF α . **Astragalus** (*Astragalus membranaceus*) hat vor allem antientzündliche Wirkungen durch Hemmung von NF-kB. Triterpene aus Astragalus wirken antioxidativ, antientzündlich und stimulieren die T-Zellproliferation.

Im Falle von Defiziten sind auch **Vitamin C**, **Zink** und **Selen** wertvoll. Einige Berichte zeigen, dass die Zytotoxizität von NK-Zellen durch Vitamin C gesteigert wird. **Vitamin D3** ist aufgrund seiner spezifischen immunmodulierenden Eigenschaften besonders zu berücksichtigen, zumal es wie bei der großen Mehrheit der Bevölkerung auch bei CFS-Patienten hochgradig defizitär gefunden wird. **Vitamin D3** hemmt die Bildung von Interferon-gamma durch selektive Blockade von IL-12, dem Inducermolekül von IFN-gamma. Andererseits steigert es die Antigenantwort naiver T-Zellen um eine Mehrfaches

(Rode van Essen, 2010). Naive T-Zellen reagieren bei erstem Antigenkontakt wesentlich langsamer als Antigen-getriggerte Zellen. Vitamin D stimuliert die TCR-Signalkette in T-Zellen, die im aktivierten Zustand den Vitamin D-Rezeptor exprimieren. Klinische Studien haben gezeigt, dass entsprechend Vitamin D die antivirale Immunität verbessert und zum anderen überschießende T-Zellaktivität und Autoimmunität hemmt.

Tabelle II: Immunmodulierende Therapien

Kombipräparat	Ergänzungen	Optionen
CFS immun Curcuma, Reishi, Shiitake Vitamin D, Flavonoide, Selen, Zink	Vitamin C Arabinogalactan (MGN3) Astragalus	Immunglobulin i.v. β-Interferon

III. Anti-Inflammation

Die chronische Zytokinaktivierung ist das Kardinalphänomen des CFS, auch wenn sie häufig nur diskret ausgeprägt und nur mit Aufwand feststellbar ist. Sie ist über den NF-κB-Mechanismus und die Auslösung mitochondrialer Störungen eng korreliert mit erhöhter Produktion von oxidativen Metaboliten (ROS), Bildung hochtoxischer Stickoxid-abkömmlinge (RNS) wie Peroxynitrit, erhöhtem Verbrauch an Glutathion und zellulären Antioxidantien. Daher hat die antientzündliche Therapie mit neuroprotektiven Faktoren, die ZNS-gängig sind und die intrathekale Zytokinbildung hemmen können, besondere Bedeutung. Entsprechende Blut-Hirnschranken-gängige Substanzen sind u.a. **Cystein/Acetylcystein** und **alpha-Liponsäure**, die Glutathion im Zytoplasma und auch in den Mitochondrien regenerieren und über NF-κB-Hemmung die Bildung inflammatorischer Zytokine hemmen. Auch **Curcumin**, **Resveratrol**, **Quercetin**, **EGCG** (Epigallocatechin-Gallat aus Grüntee) oder **Ellaginsäure** (Granatapfel) sind ZNS-gängig, hemmen unterschiedlich stark NF-κB, die Aktivierung von Cyclooxygenase, Lipoxygenase und haben zum Teil darüber hinaus hohes antioxidatives Potential. Schließlich sind die langkettigen **Omega 3-PUFA**, vor allem DHA, außer der Verbesserung der neuronalen Membranfunktion durch die Verdrängung der proentzündlichen Arachidonsäure auch signifikant entzündungshemmend im ZNS und im gesamten Organismus wirksam.

Tabelle III: Anti-Inflammation

Kombipräparat	Ergänzungen	Optionen
Inflasan Curcumin, Boswellia, OPC, Silymarin, Borsäure, Teufelskralle,	Omega 3 (EPA/DHA) EGCG, Ellaginsäure Vitamin C	Celecoxib Acetylsalicylsäure

IV. Antioxidation/Mitochondrienfunktion

Zunächst ist **Vitamin C** zu nennen, dessen besondere Bedeutung für das zentrale Nervensystem daran ablesbar ist, dass es im ZNS mehr als 100fach gegenüber dem Blut angereichert wird. Ascorbinsäure wird über ein spezifisches Transportersystem (SVCT2) sowohl über die Blut-Hirnschranke als auch über die Nervenzellmembran transportiert.

Sogar die oxidierte Form, Dehydroascorbat, wird über einen Transporter der GLUT-Familie angereichert und intraneuronal wieder reduziert, sodass eine hocheffiziente Nutzung von Vitamin C im ZNS ermöglicht wird. Ascorbat ist Kofaktor bei der Katecholamin-Synthese, Kofaktor weiterer Enzymreaktionen, vor allem aber eines der wichtigsten zentralen Antioxidantien (Harrison, 2009).

Besonderen Stellenwert haben auch die gut verträglichen, primär antientzündlichen Flavone **Curcumin**, **Resveratrol**, **Quercetin**, **EGCG** oder **Ellaginsäure**, die alle auch unmittelbar antioxidativ wirken, die über ihren NF-kB Hemmeffekt u.a. die Induktion von iNOS blockieren und als ROS/RNS-Scavenger wirken.

Resveratrol ist ein Phytoalexin, das in höheren Konzentrationen in der Schale von (roten) Trauben und in der chinesischen Heilpflanze *Polygonum cuspidatum* vorkommt. Resveratrol gehört zu den wirksamsten antientzündlichen Naturstoffen. Es hemmt den NFkB-Reaktionsweg durch Protektion des NFkB-Inhibitors (I-kk), blockiert COX1 und COX2 und die Synthese proinflammatorischer Zytokine. Außerdem stimuliert es die NK-Zellaktivität.

Curcumin, der aktive Bestandteil von *Curcuma longa* (Gelbwurz) hat ausgeprägte anti-entzündliche, antioxidative, immunstimulierende, chemopräventive und chemotherapeutische Eigenschaften. Die antientzündlichen Effekte von Curcumin sind vielfältig. Es hemmt NF-kB, die 5LOX-, COX2- und iNOS-Aktivierung, die Produktion der proentzündlichen Zytokine IL-1 β , IL-8, IL-6, IL-12, und von PGE₂.

Melatonin wird in der Epiphyse aus Serotonin gebildet. Auch Immunzellen sind in der Lage, Melatonin zu synthetisieren. CD4-, CD8-Zellen und B-Zellen haben Melatoninrezeptoren. Melatonin hat zahlreiche immunmodulatorische Wirkungen. Es stimuliert die Immunzell-Bildung im Knochenmark, steigert die Aktivität von nativen Immunzellen, die Synthese von IL-12, TNF α , IL-1 β , stimuliert die T_H1-Differenzierung und IFN γ -Synthese und steigert die Proliferation von T-Zellen sowie die Aktivität von NK-Zellen. Vor allem aber wirkt Melatonin antientzündlich und antioxidativ. Melatonin gehört zu den wenigen Antioxidantien, die auch im oxidierten Zustand noch anti-oxidatives Potential besitzen. Darüber hinaus hemmt Melatonin auch direkt die NF-kB-Aktivität und blockiert die Synthese von COX2, iNOS und Prostaglandin.

Eine Sonderstellung kommt auch **Coenzym Q10** zu, das einerseits unerlässlich für die Mitochondrienfunktion ist und andererseits aufgrund seines lipophilen Charakters einer der effektivsten ROS-Scavenger in der Lipidphase ist (Zellmembranen).

Schließlich wird der Mitochondrienfunktion besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da die Fatigue des CFS Patienten sich nicht nur zentral kognitiv sondern genauso auch peripher mit eingeschränkter Belastbarkeit, verminderter Ausdauer und schwerer Erschöpfung nach Belastung auswirkt. Es liegt daher nahe, die Energieeffizienz der Mitochondrien zu verbessern, das Angebot energieliefernder Substrate zu steigern und toxische Metaboliten zu reduzieren. Das Angebot von Energieträgern kann über den Fettsäure-Carrier **Carnitin** verbessert werden, die Energieeffizienz der Mitochondrien außer durch CoQ10 auch durch **Dichloracetat** (DCA) erhöht werden. DCA stimuliert das Enzym Pyruvat-Dehydrogenase und hemmt die Pyruvat-Dehydrogenase-Kinase. Dadurch wird die anaerobe Lactatbildung gehemmt und der oxidative Metabolismus von Pyruvat in den Mitochondrien gestärkt.

Ribose ist ein Zuckerbestandteil der Ribonukleinsäuren und zentraler Baustein von ATP. Die Substitution mit Ribose scheint beim CFS wirksam zu sein (Teitelbaum, 2001).

Auch **NADH** (Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid) aktiviert die mitochondriale Energiegewinnung. Es ist wesentlicher Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette (Coenzym I), wirkt als Coenzym bei vielen Redox-Reaktionen und fungiert als Donator von ADP-Ribose bei Ribosylierungsreaktionen. Der therapeutische Wert der Behandlung mit NADH ist umstritten. Während es im Tiermodell wirksam war, ist die klinische Wirksamkeit beim Menschen nicht belegt (Belenky, 2006).

Für die Entgiftung der bei mitochondrialen Funktionsstörungen vermehrt anfallenden toxischen ROS (Superoxidanion) und RNS (Peroxynitrit) kommt neben den genannten Antioxidantien vor allem **Cobalamin** (Vitamin B12) in Betracht. Als Methyl- oder Adenosyl-Cobalamin kann es über die mitochondriale Stickoxidsynthetase (mtNOS) gebildete Stickoxide und selbst das hochtoxische Peroxynitrit binden und eliminieren, wobei Cobalamin verbraucht wird und der Substitutionsbedarf stark ansteigen kann.

Tabelle IV: OxStress/Mitochondriopathie

Kombipräparat	Ergänzungen	Optionen
CFS mito ACC, Cystein, Carnitin, α -Liponsäure Taurin, EGCG, Vitamin B1, B2, B3, B6/P6P, Methyl-B12, Folat, Magnesium, Mangan, Selen	Vitamin C CoQ10/Ubichinol Melatonin Selen	Ribose NADH DCA (Dichloracetat)

V. Neuroregulation

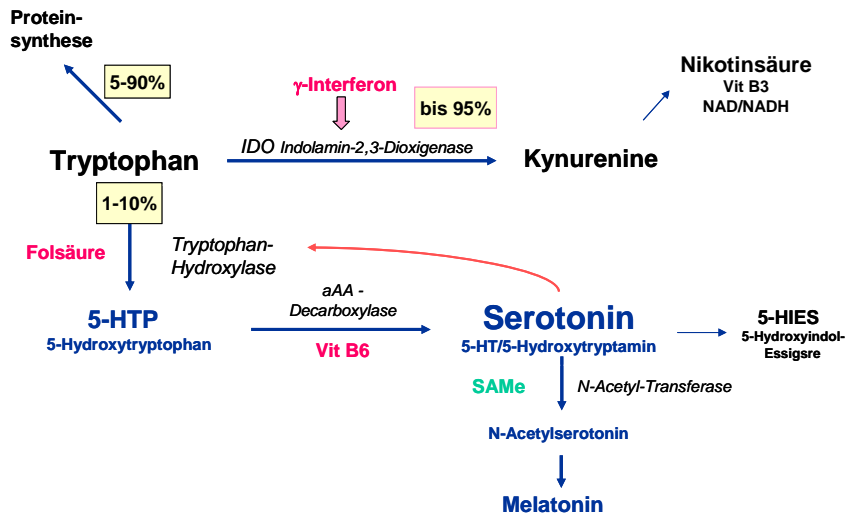
Die neuroendokrine Dysregulation, zu der ein funktioneller Hypocortisolismus, Serotoninabfall, Verschiebung der GABA:Glutamatbalance zum toxischen Glutamatüberschuss und verstärkte neuroinflammatorische Aktivität zählen, hat sich in der Vergangenheit immer wieder als ein dominierendes Problem gezeigt, das das klinische Bild des CFS in besonderem Maße bestimmt. Meist wird empfohlen, die Neurotransmitter-Defizite oder –Dysbalancen mit trizyklischen oder SSRI-Antidepressiva zu behandeln, wobei deren Neurotransmitter-Funktion im Blick ist. Allerdings sind verstärkende Antidepressiva selten durchschlagend wirksam und die Nebenwirkungen erheblich, oft überwiegend.

Ein optimales, quasi physiologisches Instrumentarium stellen die Aminosäure-Vorstufen der Neurotransmitter dar, mit deren Hilfe eine abgestimmte Auflösung individueller Dysbalancen oder Defizite möglich ist. Die Neurotransmitter selbst können nicht eingesetzt werden, da ihre Aufnahme über die Blut-Hirnschranke blockiert wird und im Gegenteil aktiver Transport aus dem ZNS stattfindet. Die Substitution mit den Aminosäurevorstufen der NT ist dagegen problemlos und häufig effektiv, schonender als mit Anti-depressiva und nahezu nebenwirkungsfrei. Außerdem wird bei vorhandenem Defizit nicht nur symptomatisch die „Restwirkung“ der noch verfügbaren NT-Menge durch Reuptakehemmung seitens des Antidepressivums verstärkt sondern auf physiologische Weise die körpereigene Syntheserate erhöht.

Die Dosierung und Zusammenstellung der jeweiligen Vorstufen kann über den von uns in Deutschland eingeführten sog. „**Neurostress**“-Test ermittelt werden. Dabei werden die Neurotransmitter im zweiten Morgenurin gemessen, der statt der nächtlichen Ruhephase im ersten Morgenurin die erste Tagesaktivitätsperiode widerspiegelt.

Für **Serotonin** hat sich dessen unmittelbare Vorstufe **5HTP** (5Hydroxytryptohan) besonders bewährt. Die Basis-Aminosäure Tryptophan ist dagegen meistens nicht sinnvoll, da sie bevorzugt zu Kynureninen metabolisiert bzw. in Eiweiß eingebaut wird und nur zum kleinen Teil (5%) für die Serotoninsynthese zu Verfügung steht. Außerdem ist sein Transport über die Blut-Hirnschranke weniger effektiv und bei inflammatorischen Zuständen wird die Metabolisierung zu toxischen Kynureninen zu Lasten von Serotonin verstärkt.

Abbildung 1: Serotonin-Metabolismus



Das Wirkungsspektrum von Serotonin ist enorm breit. Interaktiv mit Dopamin und Noradrenalin wirkt es insbesondere stark stimmungsaufhellend, antidepressiv, angstlösend, entspannend, schlaffördernd, verbessert die Motivation und kognitive Leistungsfähigkeit und erhöht die Schmerzschwelle. Zudem beeinflusst es direkt und indirekt über die CRH-Ausschüttung das Essverhalten, wirkt appetitregulierend, stoppt den Heißhunger auf Kohlehydrate (Craving) und verbessert den Energiestoffwechsel u.a. durch Höherregulation der Körpertemperatur. Bei Schlafstörungen, Fibromyalgie, Essstörungen, Angststörungen, Depressionen, OCD) und PTSD kann die Serotonin-Vorstufe 5-http erfolgversprechend eingesetzt werden (Turner, 2006; Camfield, 2011).

Bei ernährungsbedingtem Tryptophanmangel und bei bestimmten genetischen Varianten des Serotoninsystems (Tryptophanhydroxylase, Serotonintransporter, MAO-A, COMT) ist 5HTP sogar erste Wahl.

Serotonin kann unterstützt werden durch **Hypericin**, den Wirkstoff aus Johanniskraut. Hypericin wirkt partiell wie SSRI Reuptake-hemmend, um so die Serotoninwirkung zu steigern. Es erhöht außerdem die Serotoninrezeptoraffinität und reduziert über MAO-Hemmung den Serotoninabbau. Auch die Wirkung anderer Neurotransmitter (Dopamin, Noradrenalin) wird durch Reuptake-Hemmung verstärkt.

Silymarin aus der Mariendistel ist ebenfalls ein Serotoninmodulator. Es wirkt vorwiegend durch Hemmung der MAO-Aktivität und steigert die Serotoninkonzentration in zentralen Hirnregionen.

Glutamin ist die Aminosäure-Vorstufe von GABA und Glutamat. Glutamin wird durch Glutaminase zu Glutamat aufgebaut, das in GABAergen Neuronen durch GAD (Glutaminsäure-Decarboxylase; GAD: Kofaktor Vitamin B6) weiter zu GABA umgewandelt wird. Die

Synthese von GABA ist nur über seinen Antagonisten Glutamat möglich und nicht direkt aus Glutamin.

GABA (Gamma-Aminobuttersäure) ist das wichtigste und mengenmäßig dominierende inhibitorische ZNS-System, 40% aller neuronalen Synapsen sind GABAerg. Die Mehrzahl der GABA- und Glutamatergen Neurone sind sog. *Interneurone*, die die Aktivität anderer Neurone kontrollieren, daneben existieren jedoch auch effektorische, projizierende Neurone, z.B. im enteralen Nervensystem.

GABA wirkt über interneuronale Synapsen in erster Linie durch Hemmung exzitatorischer Neurotransmitter. Benzodiazepine und Barbiturate wirken akzessorisch über den sog. GABA_A-Rezeptor und verstärken die GABA-Wirkung. Bedeutende GABA-Enhancer sind die intracerebral synthetisierten oder über die Blut-Hirnschranke importierten Pregnan-Steroide. Der schlaffördernde und sedierende Effekt von oralem **Progesteron** beruht maßgeblich auf seiner GABA_A-Rezeptoraffinität. Noch stärker wirksam ist sein bei oraler Gabe in der Leber bzw. im ZNS selbst gebildeter Hauptmetabolit allo-Pregnanolon. Wichtig für die Wirksamkeit von GABA ist auch Serotonin, das die GABA-Synthese stimuliert und die GABA-Rezeptoraffinität erhöht. Bei Serotoninmangel ist auch die Wirksamkeit von GABA eingeschränkt.

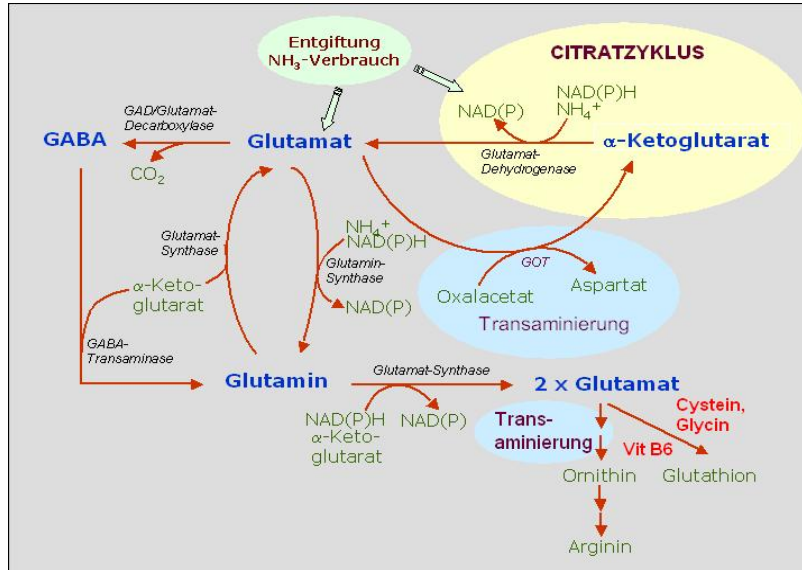
Weitere GABA-Mimetika sind **Theanin**, **Taurin** und **Rhodiola** (in niedriger Konzentration), die ebenfalls am GABA-Rezeptor angreifen und die GABA-Wirkung verstärken. Dazu kommt bei einigen wie z.B. Taurin ein Glutamat-hemmender Effekt.

GABA wirkt anxiolytisch, analgetisch, relaxierend, antikonvulsiv und blutdruckstabilisierend. Außerdem besitzt GABA eine noch über Serotonin und Melatonin hinausreichende schlaffördernde Wirkung. Komplikationen des GABA-Mangels sind Heißhunger auf Zucker/Süßigkeiten, Parästhesien, Muskelverspannung, Ohrgeräusche (Tinnitus), veränderte Geruchsempfindungen, nächtliches Schwitzen, Hyperventilation, Tachykardien, Gedächtniseinbußen, Impulsivität, Ungeduld, Ängste.

Neben seinen neuronalen Wirkungen hat GABA auch parakrine und endokrine Funktionen. Es wirkt zentral auf die hypothalamische Sekretion von Releasing-Faktoren und beeinflusst über das Pfortadersystem die hypophysäre Produktion von Prolactin, ACTH, TSH und LH. Vor allem stimuliert es massiv die HGH-Sekretion über Aktivierung des hypothalamischen GRF. Schließlich hat GABA neuronale und parakrine Wirkungen im Immun-system. T-Zellen weisen GABA-Rezeptoren auf. GABA hemmt die Sekretion proinflammatorischer Zytokine und bremst die T-Zellaktivität und die stimulierte Proliferation.

Ein eher archaisches Neurotransmittersystem ist **Glycin**, der einzige mit der betreffenden Aminosäure identische Neurotransmitter. Glycinerge Neurone finden sich vorwiegend im Hirnstamm. Glycin wirkt überwiegend wie GABA, hat partiell dessen zentrale und auch periphere Effekte (Wachstumshormonsekretion, Schlafförderung), ist jedoch auch bei einigen Glu-Effekten beteiligt.

Abbildung 2: ABA-Glutamat-Zyklus

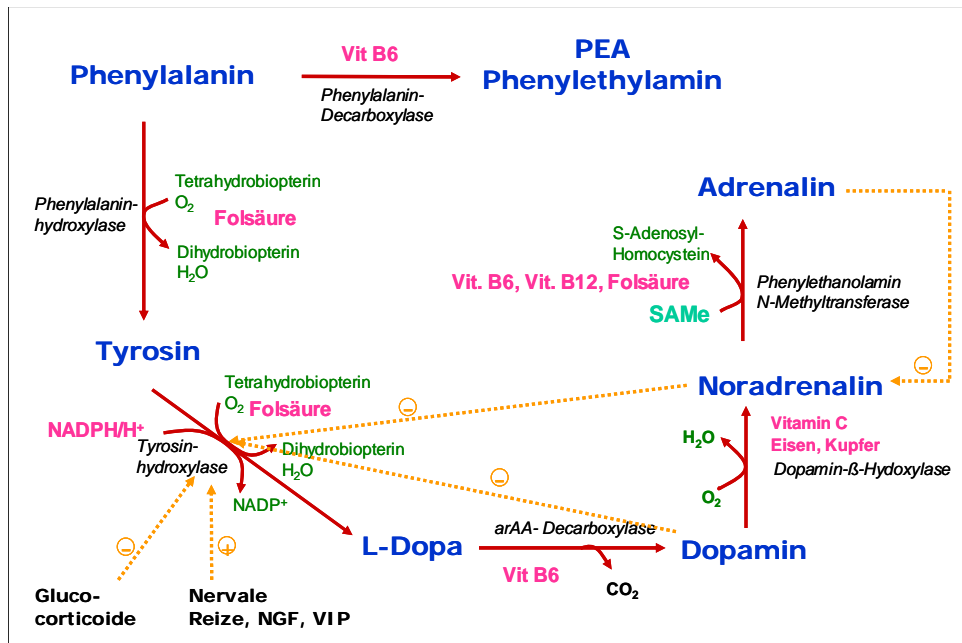


Etwa 70 Prozent der exzitatorischen Impulse im ZNS gehen von **Glutamat** aus. Glu hat besondere Bedeutung für motorische Funktionen (Muskelarbeit, Sinne, Koordination) und beeinflusst die Sekretion hypophysärer Hormone (HGH, ACTH). Unverzichtbar ist Glu bei der Verarbeitung von Sinneswahrnehmungen, bei der Ausführung von Bewegungen und für höhere Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis. Auch die Appetitregulation ist Glu-Einflüssen unterworfen, es wirkt appetitsteigernd und supprimiert das Sättigungsempfinden. Es wird daher in der Tierzucht auch als Mastmittel für schnellen Körpergewichtaufbau eingesetzt. Im Überschuss entwickelt Glutamat ausgeprägtes neurotoxisches Potential durch Destruktion der Glutamatrezeptoren (Exzitotoxizität) und Induktion der Apoptose von Nervenzellen.

Glutamat ist außerdem unmittelbar an der Regulation der Immunfunktion beteiligt. Dendritische Zellen und Makrophagen synthetisieren Glutamat in größerer Menge und speichern es vesikulär. Im Rahmen der Antigenpräsentation gegenüber T-Lymphozyten wird Glutamat ausgeschüttet und stimuliert den Informationstransfer an der immunologischen Synapse.

Das aus N-Acetylcystein in der Leber freigesetzte **Cystein** ist neben seiner antiinflammatorischen und antioxidativen Wirkung auch als Glutamatantagonist sehr wichtig. Es gelangt problemlos über die Blut-Hirnschranke ins ZNS. Cystin, die oxidierte Form von Cystein, steuert im 1:1-Austausch gegen Glutamat (Glu) über den sog. selektiven Cystin-Glutamat-Antiporter auf Gliazellen die extrazelluläre Glu-Konzentration. Das extrazelluläre Glu blockiert durch Bindung an metabotrope inhibitorische Glu-Rezeptoren (mGlu2/3) der glutamatergen Neurone die synaptische Glu-Sekretion (Moran, 2005).

Abbildung 3: Katecholamin-Metabolismus



Dopamin wird entweder über die Aminosäure Tyrosin gewonnen oder aus der natürlichen pflanzlichen Quelle *Mucuna pruriens* (Juckbohne), dessen Extrakt 20% DOPA enthält und besser als synthetisches L-DOPA zu wirken scheint. Dopaminerge Kerne im Nucleus arcuatus des Hypothalamus innervieren die Hypophyse, wo DA u.a. die Prolaktinsekretion hemmt. Außerdem wirken dopaminerge Kerne auf limbische Strukturen und beeinflussen maßgeblich Sensorik, Emotionen und Affekt. Dopaminerge Kerne des Gehirns werden über Noradrenalin und CRH stimuliert. Im Zusammenspiel mit Noradrenalin ist DA die zentrale stimulierende (exzitatorische) Kraft. Es kann als der „Kraftstoff“ des Gehirns bezeichnet werden, der den Organismus antreibt. DA steuert maßgeblich Motorik, Koordination, Konzentration und geistige Wachheit. Zusammen mit Serotonin und Noradrenalin wirkt es stimmungsaufhellend und motivierend.

Noradrenalin wird aus Dopamin über die Vitamin C-abhängige Dopamin-β-Hydroxylase gebildet. NA wirkt einerseits appetitstimulierend (α_2 -Rezeptoren des Hypothalamus), andererseits über zentrale β -Rezeptoren durch CRH- und Serotoninstimulation hemmend. Es erhöht das Aufmerksamkeits-/Wachheitsniveau, fördert Konzentration, Motivation und Motorik. Kurzfristig wirkt NA proentzündlich über die Aktivierung von NF- κ B, wobei vor allem IL-6 und die anschließende hepatische CRP-Produktion massiv stimuliert werden. Langfristig hemmt NA analog Cortisol die zelluläre Immunfunktion, begünstigt den TH1→TH2-Switch und blockiert die Synthese des proentzündlichen Leitzytokins TNF-alpha. NA-Mangel führt zu Motivationsabfall, Antriebs- und Konzentrationsschwäche, kognitiven Einbußen mit Störung des Kurzzeitgedächtnisses und Stimmungsabfall bis zu Depressionen.

Noradrenalin aus dem Locus coeruleus und das hypothalamische *CRH* stehen an der Spitze der Stress-Reaktionskette. Beide Hirnareale sind intensiv vernetzt. Noradrenalin verstärkt die *CRH*-Sekretion über adrenerge α_1 -Rezeptoren an den paraventriculären Kernen des Hypothalamus, umgekehrt aktiviert *CRH* über CRH_1 -Rezeptoren die Noradrenalinausschüttung aus dem Locus coeruleus. Es ist daher naheliegend, die Behandlung des Hypocortisolismus beim CFS durch Stimulation der Noradrenalinzentren anzugehen. Die „Substitution“ mit Hydrocortison hat sich dagegen in mehreren Studien als wenig hilfreich erwiesen (McKenzie, 1998). Die aktuellen Kenntnisse über die Steroidsensitivität von XMRV lassen Hydrocortison zusätzlich fragwürdig erscheinen.

Adrenalin (Epinephrin) wird vorrangig im Nebennierenmark aus Dopamin über Noradrenalin synthetisiert, wobei die erforderliche Methylgruppe über SAMe (S-Adenosylmethionin) beigesteuert wird. Cortisol stimuliert die Umwandlung von Noradrenalin in Adrenalin. Nur ca. 10% der zentralen adrenergen Neurone wirken über Adrenalin.

Ziel der neurodynamischen Behandlung mit Aminosäurevorstufen der Neurotransmitter (NT) ist die Normalisierung der zentralen NT-Konzentrationen, wobei Serotonin am wichtigsten ist. An zweiter Stelle die Wiederherstellung der Balance aller zentralen Neurotransmitter: Serotonin, Noradrenalin, Dopamin sowie GABA/Glutamat. Die Aminosäuren werden ergänzt durch geeignete Modulatoren wie u.a. Theanin, Taurin, Acetylcystein, Hypericin, Silymarin, Rhodiola. Progesteron, S-Adenosylmethionin, und Kofaktoren, um eine optimale Wirkung zu erzielen.

Dabei sind längere Behandlungsstrategien sinnvoll, denn neben diesen Kurzzeiteffekten wird nach längerer Substitution auch die Neurogenese durch Stimulation des wichtigsten neuronalen Wachstumsfaktors BDNF aktiviert (Paizanis, 2007). Über die Restitution der zentralen NT-Balance kann auch die Stresshormonachse ggf. wieder aktiviert werden und der Hypocortisolismus normalisiert werden. Kurzfristig stimuliert Serotonin die Cortisolbildung, langfristig ist vor allem Noradrenalin wichtig.

Tabelle V: Neuroregulation

Kombipräparat	Ergänzungen	Optionen
SerenePro ACC, Cystein, Carnitin, α -Liponsäure Taurin, EGCG, Vitamin B1, B2, B3, B6/P6P, Methyl-B12, Folat, Magnesium, Mangan, Selen	Balance DS Neuroreplete ACC, TheaNac Progesteron (Utrogest®) SAMe (Gumbaral®)	Silymarin , Rhodiola Johanniskraut/Hypericin Celecoxib GABA sublingual Glycin sublingual

Andere, im Einzelfall sehr wertvolle Therapieansätze können in diesem Rahmen nicht eingehender besprochen werden: Reduktion bzw. möglichst Vermeidung von Stressoren wie Rauchen, Alkohol (der oft sowieso schlecht vertragen wird), chemische Belastungen, übermäßige Kalorienzufuhr. Körperliche Aktivität ist höchst umstritten, da individuelle Überlastungen regelmäßig zumindest vorübergehend zu erheblicher Befundverschlechterung führen (zentrales kanadisches CFS-Kriterium) und die Erholung stark verzögert ist. Andererseits begünstigt völlige Inaktivität den allmählichen gesundheitlichen Abbau. In der aktuellen PACE-Studie (adaptive pacing therapy) wurde allerdings der Schluss

PD Dr. med. Wilfried Bieger
Privat-Praxis für Neurostress - München
Mehr Info: www.Dr-Bieger.de
Kontakt: wilfried.bieger@t-online.de – 089 -5432 170

gezogen, dass die Kombination von CBT(“cognitive behaviour therapy“) und GET („graded exercise therapy“) gute Erfolge zeigt (White, 2011).

Der Fall

Abschließend soll an einem besonders eindrucksvollen CFS-Fall die aktuelle Diagnostik und Therapie vorgestellt werden:

Patientin 47 Jahre, seit 11 Jahren erkrankt:

Besonderheit: Selektiver IgG3-Subklassendefekt. In der Jugend Tbc, vor 2 Jahren schwere Parvovirus-Infektion. Begleitsymptome neben der schweren Fatigue, die zur Arbeitsunfähigkeit führte: Kopfschmerzen, Myalgien, Fibromyalgie, Stimmungsschwankungen, erhöhter Schlafbedarf, nicht-erholsamer Schlaf, Konzentrationsstörungen, eingeschränktes Kurzzeitgedächtnis, Inappetenz, Allergien seit Erkrankungsbeginn, Nahrungsmittelintoleranzen, Hypotonie, gehäufte Infekte.

Behandlung: Balance DS 1 – 1 – 0 (*N-Acetyl-Cystein, L-Theanin, L-Tyrosin, Mucuna Pruriens Extrakt (DOPA), 5-HTP, Vit C, Vit B6, Folsäure*); SerenePro 0 – 0 – 2 (*Vit C, Vit B6, Folsäure, Vit B12, Magnesium, Zink, Selen, Taurin, N-Acetyl-Cystein, 5-HTP, Theanin*), außerdem CoQ10/Ubichinol 2x100mg; L-Carnitin 600 mg, Methylcobalamin 1-5 mg, Curcuma 2g tgl (2x2); Artemisin (200 mg) 2x1. Die Behandlung wird fortgeführt. Aktuell Beginn einer Therapie mit antiretroviralen Medikamenten!

Befunde: Die im Kontrollzeitraum erhobenen speziellen Laborbefunde sind unten aufgeführt (Abbildung 4.1 – 4.4). Serologische Tests auf Chlamydia trachomatis, Mykoplasmen, Borrelien, Bartonella, CMV waren negativ. Normaler AK-Status bestand bei VZV, Influenza, Parainfluenza, Chlamydia pneumoniae.

Abbildung 4.1: Spezielle Labordaten, bei denen insbesondere der IgG3-Mangel und die pathologischen Werte für Pregnenolon, Vitamin D, CoQ10 hervorzuheben sind. Die serologische Kontrolle ergab für EBV einen grenzwertig niedrigen EBNA-Titer, schwach positives Antigen, jedoch negative EBV-DNA.

	02.2008	06.2010	NW	
Cortisol (S)	73	107	50 – 250	ng/ml
ACTH	10,3	9,7	9 – 52	pg/ml
DHEAS	70,3	118	70 – 250	µg/dl
Pregnenolon	1,1		3,4-8,5	nmol/l
TSH	1,29	1,18	0,35-2,50	µIU/ml
CRPs	< 0,3	0,32	< 0,36	mg/dl
IgG	519		670-1250	mg/dl
IgG3	< 5,0		25-125	mg/dl
IgA	83		80-270	mg/dl
IgM	41		40-230	mg/dl
Vitamin D	12,2	37,6	30 - 80	ng/ml
CoQ10	538	1610	750-1000	µg/l
Glutathion zellulär	722	845	>650	Fl/mean
Parvo B19 IgG	1:1280	1:640	< 1:80	Titer
IgM	negativ		< 1:10	Titer
HHV6 IgG	1:80	1:40	< 1:20	
IgM	negativ		negativ	
EBV VCA IgG	1:320			< 1:80
EA IgG	negativ			negativ
EBNA IgG	1:20			> 1:20
EBV Ag (mRNA)	(+)	negativ		negativ
EBV-DNA	negativ			negativ

Abbildung 4.2: Das Lymphozytenprofil zeigt bei normaler Gesamt-Lymphozytenzahl hohe B-Zellzahlen mit weit überdurchschnittlich hohem CD5-Anteil, vermehrt aktivierte T-Zellen (CD25, CD38) und erhöhte $\gamma\delta$ -T-Zellen.

Leukozyten	8,6	/nl	4.0 - 10.0
Lymphozyten absolut	2.140	/ μ l	1100 - 4000
Monozyten	550	/ μ l	140 - 800
Granulozyten	5.520	/ μ l	2400 - 7400
T-Zellen absolut	1.797	/ μ l	920 - 2580
T-Zellen relativ	84	% CD3	60 - 84
gamma/delta T-Zellen	171	/ μ l	< 100
gamma/delta T %	8	% CD3	< 5
CD4-Helferzellen absolut	1.144	/ μ l	550 - 1660
CD4-Helferzellen relativ	53	% CD3	32 - 60
CD8-Zellen: absolute	439	/ μ l	280 - 930
CD8-Zellen: relativ	21	% CD3	13 - 40
CD4/CD8 RATIO	2,61		1,0 - 2,8
B-ZELLEN (CD19)	486	/ μ l	120 - 630
B-Zellen relativ	23	% Lympho	7 - 21
CD19+/CD20+ relativ	82	%	60 - 90
CD19+/CD5+ relativ	48	%	5 - 30
akt. T-Zellen (HLADR)	111	/ μ l	< 230
akt. T (HLADR) %	7	% CD3	< 11
akt. T-Zellen (CD38) absolut	565	/ μ l	102 - 554
akt. T (CD38) relativ	35	% CD3	6 - 28
akt.T-Zellen (CD25/IL-2)	487	/ μ l	< 400
akt.T(CD25) %	31	% CD3	< 22
CD4 reg absolut	52	/ μ l	50 - 130
CD3+/CD4+/CD8+	1	% Lymph	< 5
akt. T-Zellen (CD71)	296	/ μ l	< 190
CTL (cytotoxische T-Zellen)	13	/ μ l	10 - 190
cytotoxische T-Zellen relativ	1	% CD3	1 - 11

Abbildung 4.3: Zytokine im Serum waren bei der Patienten ungewöhnlich hoch, wobei das T-Zell-spezifische IFN γ mit IL-12 dominiert. Auch der zelluläre Globalmarker NF- κ B ist stark erhöht. Insgesamt ein enorm ausgeprägtes T-Zellinflammationsmuster während die unspezifisch-inflammatorischen Marker (IL-12, IL-6, TNF α , Neopterin) unauffällig sind. Unter Behandlung ging die Entzündungsaktivität langsam zurück.

	<i>Basistest</i>	<i>Retest</i>	<i>NW</i>
Zytokin	2.8.2008	5.6.2010	
IL-1β	33,9	8,3	< 1,0 pg/ml
IL-2	< 0,4	< 0,4	< 1,0 pg/ml
IL-6	3,4	2,8	< 2,0 pg/ml
IL-12	39,4	19,1	< 0,2 pg/ml
IL-17	2,5	1,5	< 1,0 pg/ml
IFN-gamma	310	62,3	< 0,1 pg/ml
IL-10	91,0	31,5	< 0,1 pg/ml
TNF-alpha	9,1	4,3	<8,5 pg/ml
TGFβ	19,3	14,0	< 35 pg/ml
NF-κB	88,23	41,2	< 18,4 U
Neopterin	1,5	1,5	< 10,0 nmol/l
CRP	0,34	0,32	< 0,5 mg/dl

Abbildung 4.4: Im neuroendokrinen Stressprofil zeigte sich initial ein ausgeprägter Serotoninmangel neben hoch aktivem Noradrenalin (zentraler Sympathikotonus) und toxischer Glutamatkonzentration. Unter Behandlung mit Serotonin- (5-HTP) und etwas Katecholaminvorstufe (Mucuna/DOPA) ging die Anomalie zurück und das klinische Befinden besserte sich mäßig.

Insgesamt sprechen die Laborbefunde für eine massive, chronische T/B-Zellaktivierung bei nur sehr diskreten Reaktivierungszeichen von EBV, sodass das typische Bild einer XMRV-Erkrankung mit neuroendokrinen und immunologischen Komplikationen naheliegt.

	<i>Basistest</i>	<i>Retest 1</i>	<i>Retest 2</i>	<i>NW</i>
	<i>2.8.2008</i>	<i>22.5.2009</i>	<i>5.6.2010</i>	
Cortisol (Sp) 8 Uhr	12,90	9,1	7,1	4,0 – 12 pg/ml
12 Uhr	3,75	3,7	2,94	1,5– 5,0 pg/ml
20 Uhr	1.84	1,4	1,42	0,4 – 1,5 pg/ml
DHEA (Sp) 8 Uhr	171	129,0	156,4	71 – 612 pg/ml
20 Uhr	24	66	58.3	50 – 428 pg/ml
Serotonin (S)	56,1	192	224	80 – 400 ng/ml
Adrenalin 2.MU	8,4	9,6	5,8	6 – 12 µg/g Krea
Noradrenalin 2.MU	99,15	106,1	49,6	35 - 60 µg/g Krea
Dopamin 2.MU	177	290,4	149,5	150 - 300 µg/g Krea
Serotonin 2.MU	68,3	581,4	369,9	160 – 230 µg/g Krea
GABA 2.MU	3,5	3,1	3,9	1,5 – 4,0 µg/g Krea
Glutamat 2.MU	37	32,1	22	8 - 25 µg/g Krea

Literatur

- Belenky P, Bogan KL, Brenner C.* NAD⁺ metabolism in health and disease. *Trends Biochem Sci* 2007;32(1):12-9.
- Camfield DA, Sarris A, Berk M.* Nutraceuticals in the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD): a review of mechanistic and clinical evidence. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011, epub
- Chaipan C, Dilley KA, Paprotka T, Delviks Frankenberg KA, Venkatachari NJ, Hu WS, Pathak VK.* Severe Restriction of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Replication and Spread in Cultured Human Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J Virol.* 2011 Feb 16. [Epub ahead of print]
- Fischer N, Hellwinkel O, Schulz C, Chun FK, Huland H, Aepfelbacher M, Schlomm T.* Prevalence of human gammaretrovirus XMRV in sporadic prostate cancer. *J Clin Virol* 2008; 43: 277-283
- Fischer N, Schulz C, Stieler K, Hohn O, Lange C, Drosten C, Aepfelbacher M.* Xenotropic murine leukemia virus-related Gammaretrovirus in respiratory tract. *Emerging Infect Dis* 2010; 16: 1000-1002
- Fluge O, Melle O.* Clinical impact of B-cell depletion with the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome: a preliminary case series. *BMC Neurology* 2009, 9:28: 1-7
- Haller O, Staeheli P, Kochs G.* Interferon induced Mx proteins in antiviral host defense. *Biochimie* 2007;89(6-7): 812 – 818
- Harrison FE, May JM.* Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Rad Biol Med* 2009; 46: 719 - 730
- Hohn O, Strohschein K, Brandt AU, Seeher S, Klein S, Kurth R, Paul F, Meisel C, Scheibenbogen C, Bannert N.* No evidence for XMRV in German CFS and MS patients with fatigue despite the ability of the virus to infect human blood cells in vitro. *Plos One* 2010;5(12):e15632
- Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hirschier C, Montoya JG.* Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against Human Herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr Virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 2006; 37(Suppl. 1): S33-S38
- Kearney M, Maldarelli F.* Current status of xenotropic murine leukemia virus-related retrovirus in chronic fatigue syndrome and prostate cancer: reaqqh for a scorecard, not a prescripional pad. *J Infect Dis* 2010; 202: 1463-1466
- Lerner AM, Beqaj S.* A paradigm linking herpesvirus immediate-early gene expression apoptosis and myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome. *Virus Adaptation and Treatment* 2011; 3: 19-24
- Lo SC, Pripuzova N, Li B, Komaroff AL, Hung GC, Wang R, Alter HJ.* Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15874-15879
- Lombardi VC, Ruscetti FW, Gupta JD, Pfof MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, Mikovits JA.* Detection of an Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. *Science* 2009; 326: 585-589
- Marc DT, Ailts JW, Ailts Campeau DC, Bull MJ, Olson KL.* Neurotransmitters excreted in the urine as biomarkers of nervous system activity: Validity and clinical applicability. *Neurosc Biobehav Rev* 2011; 35: 635-644
- McKenzie R, O'Fallon A, Dale J, et al.* Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 280: 1061-66, 1998

- Mikovits JA, Huang Y, Pfof MA, Lombardi VC, Bertolette DC, Hagen KS, Ruscetti FW.* Distribution of Xenotropic Murine Leukemia Virus-Related Virus Infection in Chronic Fatigue Syndrome and Prostate Cancer. *AIDS Rev* 2010 ; 12 : 149-152
- Milbradt J, Auerochs S, Korn K, Marschall M.* Sensitivity of human herpesvirus 6 and other human herpesviruses to the broad-spectrum anti-infective drug artesunate. *Journal of Clinical Virology* 46 (2009) 24–28
- Moran MM, McFarland K, Melendez RI, Kalivas PW, Seamans JK.* Cystine/glutamate exchange regulates metabotropic glutamate receptor presynaptic inhibition of excitatory transmission and vulnerability to cocaine seeking. *J Neurosci* 2005;25: 6389 – 93
- Paizanis E, Hamon M, Lanfumey L.* Hippocampal Neurogenesis, Depressive Disorders, and Antidepressant Therapy. *Neural Plasticity* 2007; 2007: 73754
- Pall ML.* Explaining unexplained Explaining Unexplained Illnesses Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Informa Healthcare, 2007; ISBN 978-0-7890-2389-6; Informa Healthcare
- Rode von Essen M, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Ødum N, Geisler C.* Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nature Immunol* 2010;11(4):344-50
- Rusmevichientong A, Chow SA.* Biology and pathophysiology of the new human retrovirus XMRV and its association with human disease. *Immunol Res* 48: 27-39, 2010
- Sakabibara S, Sakabibara K, Tosato G.* NF- κ B activation stimulates transcription and replication of xenotropic murine leukemia virus-related virus in human B-lineage and prostate carcinoma cells. *J Virol* 2011, epub. january 2011
- Schröer J, Shenk T.* Inhibition of cyclooxygenase activity blocks cell-to-cell spread of human cytomegalovirus. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105: 19468-19473
- Smith AK, White PD, Aslakson E, et al.* Polymorphisms in genes regulating HPA axis associated with empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 7:387-94, 2006
- Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, Reyes M, Randall B, Koppelman M, Reeves WC.* The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med.* 1998 Sep 28;105(3A):83S-90S
- Teitelbaum JE, Johnson C, St Cyr J.* The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study. *J Altern Complement Med.* 2006;12(9):857-62
- Turner EH, Loftis JM, Blackwell AD:* Serotonin a la carte: supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacol Ther* 109: 325-38, 2006
- Van't Leven M, Zilhuis G, van der Meer WJ, Verbeek AL, Bleijenberg G.* Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health* 2009; 20: 251-257
- White P, Goldsmith K, Johnson A, Potts L, Walwyn R, Decesare J, Baber H, Burgess M, Clark L, Cox D, Bavinton J, Angus B, Murphy G, Murphy M, O'Dowd H, Wilks D, McCrone P, Chalder T, Sharpe M;* on behalf of the PACE trial management group Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*; 2011 epub.