

Das Playing Dead Syndrome oder Überleben im Notzustand - neue Erkenntnisse zur myalgischen Enzephalomyelitis

Anja Jott, September 2016

Die neue Studie "Metabolic features of chronic fatigue syndrome" von Robert Naviaux et al. wird international als Durchbruch in der Erforschung von Myalgischer Enzephalomyelitis (ME) bzw. dem Chronic Fatigue Syndrom (CFS) diskutiert. Die wegweisende Studie belegt zentrale Stoffwechseleränderungen bei ME-Erkrankten und legt erstmals eine umfassende, quantitative Demonstration der metabolischen Mängel dar, die die Krankheit charakterisieren. Entdeckt wurde eine eindeutige metabolische Signatur, die ME-Patienten signifikant von gesunden Personen unterscheidet, die Diagnostikrate ist mit 96% (Frauen) bzw. 94 % (Männer) sehr signifikant. Bedeutsam ist, dass die Signatur auch bei Patienten mit unterschiedlichen Symptomen oder Krankheitsauslösern konsistent ist und damit Potential für einen validen Biomarker aufweist. Damit eröffnen sich neue Optionen für eine genauere und einfachere Diagnostizierung. Mit den vorliegenden Ergebnissen, die ME als eine organisch manifeste Stoffwechselerkrankung charakterisieren, wird zugleich die biomedizinische Realität dieser immer noch oft als psychisch fehldiagnostizierten Erkrankung bestätigt. Es besteht nun Hoffnung, dass sich die Suche nach effektiven Behandlungsansätzen deutlich beschleunigen wird.

Der renommierte Genetikprofessor Ron Davis teilt diese Hoffnung: "Diese bahnbrechende Studie enthält verschiedene neue Erkenntnisse von großer Bedeutung für die ME/CFS-Patienten sowie die Medizin und Wissenschaft - und vielleicht am wichtigsten - für die Suche nach Behandlungen. Damit diese Erkenntnisse Auswirkungen auf die Patientenversorgung haben, ist eine weitere Untersuchung und Validierung durch unabhängige Studien von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund unterstützt die Open Medicine Foundation die nächste Studie mit einer größeren Patientenkohorte, in welcher Dr. Naviaux die metabolische Signatur des ME/CFS in einer größeren, geografisch breit gestreuten Probe bestätigen und ich die Rolle der Genetik erkunden möchte. Diese Studien sind bereits im Gange. Wir beriefen Dr. Naviaux bereits vor einiger Zeit in den wissenschaftlichen Beirat der OMF und wir sind dankbar für seine Expertise bei der Unterstützung, die metabolischen Geheimnisse dieser entkräftenden Krankheit zu entwirren. Wir sind endlich auf dem richtigen Weg zum Verständnis von ME/CFS. Wir und viele unserer Mitarbeiter arbeiten hart, dieses neue Verständnis in allgemeine und individuelle Behandlungen zu übersetzen. Je mehr unsere Forschung unterstützt wird, desto schneller wird das geschehen."

Zentrales Resultat der Studie sind 60 Anomalien in 20 Stoffwechselwegen, die bei ME/CFS-Patienten pathologisch sind. Diese Metaboliten kommen mehrheitlich in deutlich geringerer Konzentration als üblich vor. Auffällig sind vor allem Bestandteile der Zellmembran wie Sphingolipide und Phospholipide, aber z.B. auch ein Abbauprodukt von Riboflavin, sowie Adenosin und Harnsäure.

Der Leiter der Studie, Robert K. Naviaux, Professor für Medizin, Pädiatrie und Pathologie, Direktor des Zentrums für mitochondriale und metabolische Erkrankungen an der UC San Diego School of Medicine, erläutert in einer Pressemitteilung: "Trotz der Heterogenität von CFS [und] der Vielfalt der Faktoren, die zu diesem Zustand führen, zeigen unsere Ergebnisse, dass die zelluläre metabolische Antwort die gleiche bei den Patienten ist", und er ergänzt: "Und interessanterweise ähnelt dies chemisch dem Zustand einer Stasis, wie wir es in einigen Organismen sehen, der anspringt, wenn Umweltbelastungen eine Verlangsamung des Stoffwechsel auslösen, um das Überleben unter Bedingungen zu

ermöglichen, die sonst den Zelltod verursachen könnten. Bei CFS ist das System auf Kosten langfristiger Schmerzen und Behinderung heruntergefahren."

Dr. Robert Naviaux bejaht die Frage, ob die entdeckte chemische Signatur bei der Beendigung des Mythos, ME/CFS sei eine psychische Erkrankung, helfen würde:

"Ja. Die chemische Signatur, die wir entdeckt haben, ist Beweis dafür, dass CFS eine objektive Stoffwechselstörung ist, die Einfluss hat auf den mitochondrialen Energiestoffwechsel, Immunfunktion, GI-Funktion, Mikrobiom, vegetatives Nervensystem, neuroendokrine und andere Funktionen des Gehirns. Diese sieben Systeme sind alle in einem Netzwerk verknüpft, das in ständiger Verbindung ist. Es ist richtig, dass Sie nicht eines dieser sieben Systeme verändern können, ohne kompensatorische Veränderungen in den anderen Systemen zu erzeugen, doch ist es die Sprache der Chemie und des Stoffwechsel, die sie alle miteinander verbindet."

Naviaux ergänzt: "Alle Tiere haben Mittel und Wege, auf Veränderungen der Umweltbedingungen zu reagieren, die das Überleben bedrohen. Wir entdeckten, dass es eine bemerkenswerte Gleichförmigkeit dieser zellulären Antwort gibt, unabhängig von den vielen Triggern, die sie produzieren können. Wir haben den Begriff der Cell Danger Response - CDR - verwendet, um die chemischen Eigenschaften zu beschreiben, die dieser Antwort zu Grunde liegen. Historische Veränderungen in der saisonalen Verfügbarkeit von Kalorien, mikrobielle Pathogene, Wasserstress und andere Umweltbelastungen haben dafür gesorgt, dass wir alle Hunderte bis Tausende von Genen geerbt haben, die unsere Vorfahren verwendeten, um alle diese Bedingungen zu überleben. Wenn die CDR chronisch aktiv bleibt, können viele Arten von komplexen, chronischen Erkrankungen auftreten. Im Fall von CFS, bei dem die CDR stecken bleibt oder nicht in der Lage ist, eine Gefahr zu überwinden, tritt ein zweiter Schritt ein, der eine Art Belagerungszustand des Stoffwechsels darstellt: Nun werden Ressourcen von Mitochondrien weggeleitet, Schlüsselmetabolite und Cofaktoren abgezogen oder über Bord geworfen, um sie unerreichbar für ein eindringendes Pathogen zu machen und damit die systemische Exposition von schädlichen Stoffen zu begrenzen. Dies hat den Effekt der weiteren Verfestigung des hypometabolischen Zustandes."

Naviaux und Kollegen haben also herausgefunden, dass ME-Patienten in einem Zustand extrem abgesenkten Stoffwechsels sind. Dieser Zustand stellt eine biologisch ausgefeilte Schutzfunktion des Körpers gegen Schädigungen von außen dar, wie sie z.B. ein eindringender Virus oder andere schädigende Mechanismen verursachen können. Der Stoffwechsel wird heruntergefahren, die Energieversorgung nur noch minimal aufrechterhalten. Der Körper stellt quasi auf Notbetrieb um, zieht alle Kräfte ab und schottet die Zellen ab um sich vor Ausbreitung oder Schädigung durch Erreger oder andere toxische Stoffe zu schützen. Naviaux' Studie beleuchtet damit auch PENE (post exertional neuroimmune exhaustion), die für ME typische neuroimmune Zustandsverschlechterung nach Belastung (Carruthers et al. 2012). PENE ist Anzeichen und zugleich Warnsignal für ein Überschreiten der reduzierten Stoffwechselgrenzen und Energiereserven. Ein Überschreiten dieser Grenzen - also ein Reaktivieren des Körpers aus der Stasis - hätte fatale Folgen: Mit diesem Zustand schützt sich das System gegen Zelltod, gegen das intrazelluläre Ausbreiten von Schädigungen und damit letztlich vor dem Tod des gesamten Organismus. Ein Herausdrängen der ME-Patienten aus ihrem adaptiven "Winterschlaf"-Zustand kann also tatsächlich tödliche Folgen haben, jedwede Überlastung des Körpers ist potentiell lebensgefährlich.

Interessanterweise hat bereits zuvor der bekannte Mediziner und ME-Experte Dr. Paul Cheney die Ansicht vertreten, dass ME im Kern eine Herunter-Regulation vieler Körperfunktionen ist und dies eine zentrale Schutzvorrichtung darstellt, nämlich den Schutz vor dem Tod. Daher ist Dr. Cheney in der Wahl seiner Behandlungen stets sehr vorsichtig

gewesen, weil er befürchtete, dass ein Durchbrechen dieser Schutzfunktion und ein Aktivieren des Systems für den Patienten gefährlich sein könnte. Er meidet daher beispielsweise stoffwechselanregende Therapien wie Q10 und D-Ribose und berichtete von Push-Pull-Phänomen in der Behandlung. Er könnte zwar einen ME/CFS-Patienten in Richtung Gesundheit schieben, aber es scheine, als ob die körperlichen Systeme ihn wieder zurück ziehen würden. (Cheneys Lectures 2009, 2013). Es gibt also Verknüpfungen zwischen Cheneys Erkenntnissen und dem nun beschriebenen "Playing Dead Syndrom" von Dr. Naviaux und Team.

Auch wenn diese Studie noch keine validen Erkenntnisse über die Ursache des zugrunde liegenden Pathomechanismus liefert, vermutet Naviaux persistierende intrazelluläre virale und bakterielle Infektionen als möglichen Auslöser: "Das niedrige Sphingolipid-Profil bei CFS scheint eine adaptive Antwort (...) auf intrazelluläre virale und bakterielle Infektionen zu sein und eine fundamentale Reaktion darzustellen, die sich der Ausbreitung von persistenten viralen und intrazellulären bakteriellen Infektionen entgegen stellt."

Eine mögliche Antwort des Körpers auf persistierende Erreger besteht also in der Herunter-Regulation von Sphingolipiden in den Lipid Rafts, also in Teilen der Zellmembran. Die Sphingolipide erfüllen die Funktion von intrazellulären Botenstoffen. Werden diese reduziert und der Körper in einem hypometabolischen Zustand versetzt, sind die Zellen weniger vernetzt und somit weniger anfällig für die intrazelluläre Verbreitung von schädlichen Eindringlingen. Die Gefahr von schwerwiegenden und irreparablen Gewebeschäden wird reduziert. Der Preis, den die ME-Patienten für diese Erhaltung ihrer Organe zahlen müssen, ist hoch: sie erleben die Reduzierung ihres körperlichen und geistigen Lebens auf niedrigstem Sparflammenniveau. Sie leben metabolisch betrachtet in einer Art Stasis, wie sie aus der Tierwelt bekannt ist, wenn der Organismus in einer feindlichen Umgebung überleben muss. Würden sie jedoch nicht über diese defensive metabolische Antwort verfügen, würden sie ihre Organintegrität als Folge der Apoptose verlieren und sterben. Doch die gute Nachricht ist nun: Dieser Zustand scheint laut Naviaux und Kollegen reversibel zu sein. Die Mitochondrien sind lediglich herunter reguliert, nicht aber defekt.

Die Studienergebnisse werfen zahlreiche Anschlussfragen auf, beispielsweise, ob der hypometabolische Zustand - der Naviaux zufolge gegensätzlich zu Inflammation und akuter Infektion ist - erst dann bei Patienten eintritt, wenn sie bereits länger erkrankt sind. Die große Zytokin-Studie an der Columbia University von Hornig et al. konnte bereits unterschiedliche Zytokin-Profile in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer der Patienten nachweisen. ME-Patienten, die länger erkrankt waren, wiesen erniedrigte inflammatorische Zytokine auf, während sie bei den kürzer Erkrankten erhöht waren. (Hornig et al. 2015). Diese Erkenntnisse könnten darauf hindeuten, dass der Körper nach einer längeren Phase der inflammatorischen Überfunktion letztlich seine Reaktionen drosselt, um einer Schädigung des Systems durch anhaltende inflammatorische Reaktionen entgegenzuwirken. Mit den jüngsten Erkenntnissen von Naviaux und Co. erscheint es plausibel, dass der Körper nicht einfach nur erschöpft runterfährt, wie Hornig vermutet hatte, sondern womöglich einen alternativen Weg der Abwehr einschlägt, der weniger kräftezehrend ist und das Überleben sichert: den hypometabolischen Stasis-Stoffwechsel.

Die zentrale Aufgabe dürfte künftig die Erforschung jener Ursachen sein, die in diesen hypometabolischen Zustand führen bzw. ihn weiter aufrecht erhalten. Ist der ursächliche Auslöser weiterhin vorhanden und bedroht er das System nach wie vor oder haben sich die pathologischen Prozesse verselbständigt und manifestiert? Mit dieser jüngst vorgelegten biomedizinischen Grundlagenarbeit dürfte der Weg für die weitere ME-Forschung geebnet sein.

Referenzen:

Carruthers B. M., van de Sande M. I., de Meirleir K. L., Klimas N. G., Broderick G., Mitchell T., et al. (2011). Myalgic Encephalomyelitis: international consensus criteria. *J. Intern. Med.* 270, 327–338 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

Hornig, M.; Montoya, J. G.; Klimas, N. G.; Levine, S.; Felsenstein, D.; Bateman, L.; Peterson, D. L.; Gottschalk, C. G.; Schultz, A. F.; Che, X.; Eddy, M. L.; Komaroff, A. L.; Lipkin, W. I. (27 February 2015). "Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness". *Science Advances*. 1 (1): e1400121–e1400121

Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, Bright AT, Alaynick WA, Wang L, Baxter A, Nathan N, Anderson W, Gordon E. (2015): Metabolic features of the chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Aug 29.

Cheney, Paul (2013): Video Lectures. <http://cfspatientadvocate.blogspot.de/2013/04/paul-cheney-lecture-march-22-2013.html>

Linksammlung zur Studie:

<http://www.pnas.org/content/early/2016/08/24/16075711113.full.pdf>

<http://www.pnas.org/content/early/2016/08/24/16075711113>

<http://www.scinexx.de/wissen-aktuell-20555-2016-08-30.html>

<http://naviauxlab.ucsd.edu/science-item/chronic-fatigue-syndrome-research/>

<http://naviauxlab.ucsd.edu/wp-content/uploads/2016/09/Metabolomics-QA-for-CFS-v8.pdf>