

Fatigue ein häufiges Problem!



31% der deutschen Bevölkerung leiden unter "Ermüdungserscheinungen"

***Noelle-Neumann E, Köcher R. Allensbacher Jahrbuch der Demoskopie 1997**

Fatigue ein häufiges Problem!



Begriffe

- Müdigkeit (Schlafmangel)
- Erschöpfung (nach Anstrengung)
- Fatigue: im Zusammenhang mit Erkrankung
meist physisch und psychisch
disproportional zur Anstrengung

Fatigue ein häufiges Problem mit vielen Ursachen!

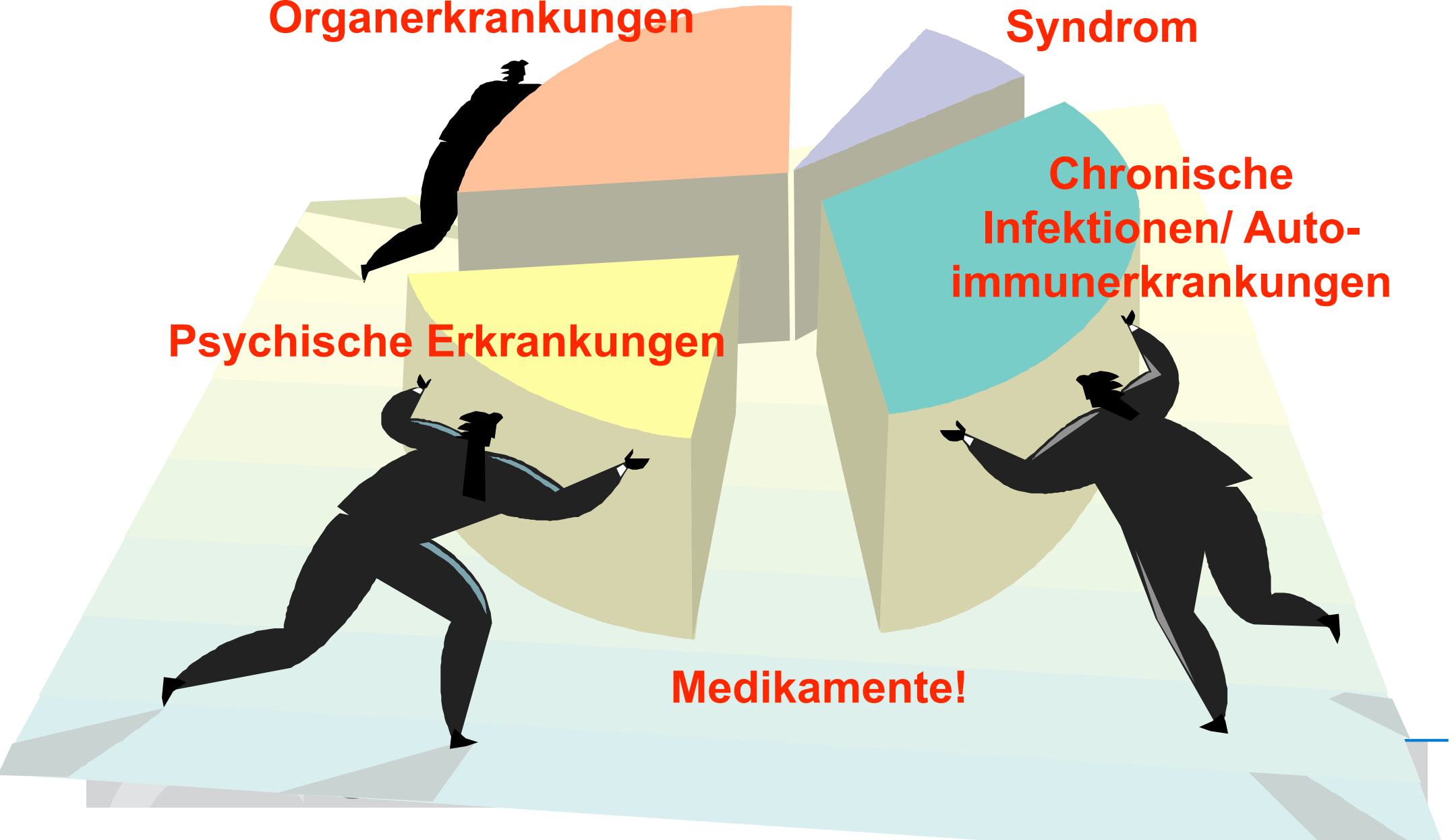
Organerkrankungen

**Chron. Fatigue
Syndrom**

**Chronische
Infektionen/ Auto-
immunerkrankungen**

Psychische Erkrankungen

Medikamente!



Was ist Chronic Fatigue Syndrom?

The New York Times

PRINTER-FRIENDLY FORMAT
SPONSORED BY

GENTLEMEN
BRONCOS
VISIT THE SITE

October 21, 2009

OP-ED CONTRIBUTOR

A Case of Chronic Denial

By HILLARY JOHNSON



EARLIER this month, a study published in the journal *Science* [answered](#) a question that medical scientists had been asking since 2006, when they learned of a novel virus found in prostate tumors called xenotropic murine leukemia virus-related virus, or XMRV: Was it a human infection?

XMRV is a gammaretrovirus, one of a family of viruses long-studied in animals but not known to infect people. In animals, these retroviruses can cause horrendous neurological problems, immune deficiency, lymphoma and leukemia. The new study provided overwhelming evidence that XMRV is a human gammaretrovirus — the third human retrovirus (after H.I.V. and human lymphotropic viruses, which cause leukemia and lymphoma). Infection is permanent and, yes, it

Was ist Chronic Fatigue Syndrom? Ein diagnostisches Dilemma!



Problem:

- viele unspezifische Symptome
- breite Differentialdiagnose
- meist keine körperlichen Auffälligkeiten
- meist unauffälliges Standard-Labor

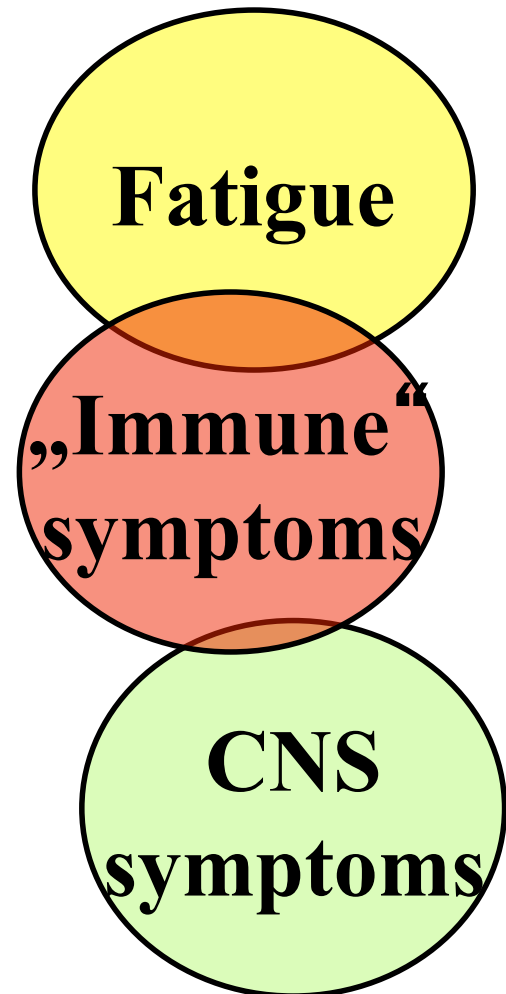
- ➔ viele Patienten nicht diagnostiziert oder fehl diagnostiziert
- ➔ bislang keine größeren Therapiestudien
- ➔ dringender Bedarf an diagnostischen Markern

Prävalenz 0,3%

Was ist Chronisches Fatigue Syndrom? - Symptome -



- **Auslöser oft akuter Infekt**
- **Schwere Fatigue**
Leitsymptom protrahierte Fatigue nach Belastung
- + anhaltendes „grippiges Gefühl“
ca. 40% häufige Infekte
- + neurokognitive Symptome
seltener neurosensorische Störungen
(ME = Myalgische Enzephalopathie)
- + eine Reihe weiterer Symptome ...



Was kann CFS auslösen?

- Akuter Infekt

Infektiöse Mononukleose

Herpesviren

Erkältungsviren

Dengueviren

Bakterien (Legionellen, Coxiellen)

- Operation, HWS-Trauma

- „Gulf-war-Syndrom“

oft in einer vulnerablen Phase

(Leistungssportler, Depression, „burn-out“)

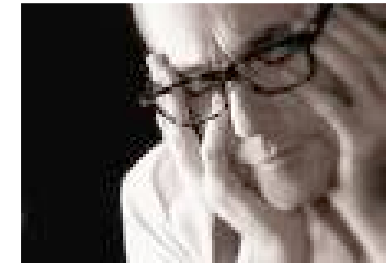


Infekt

„Stress“

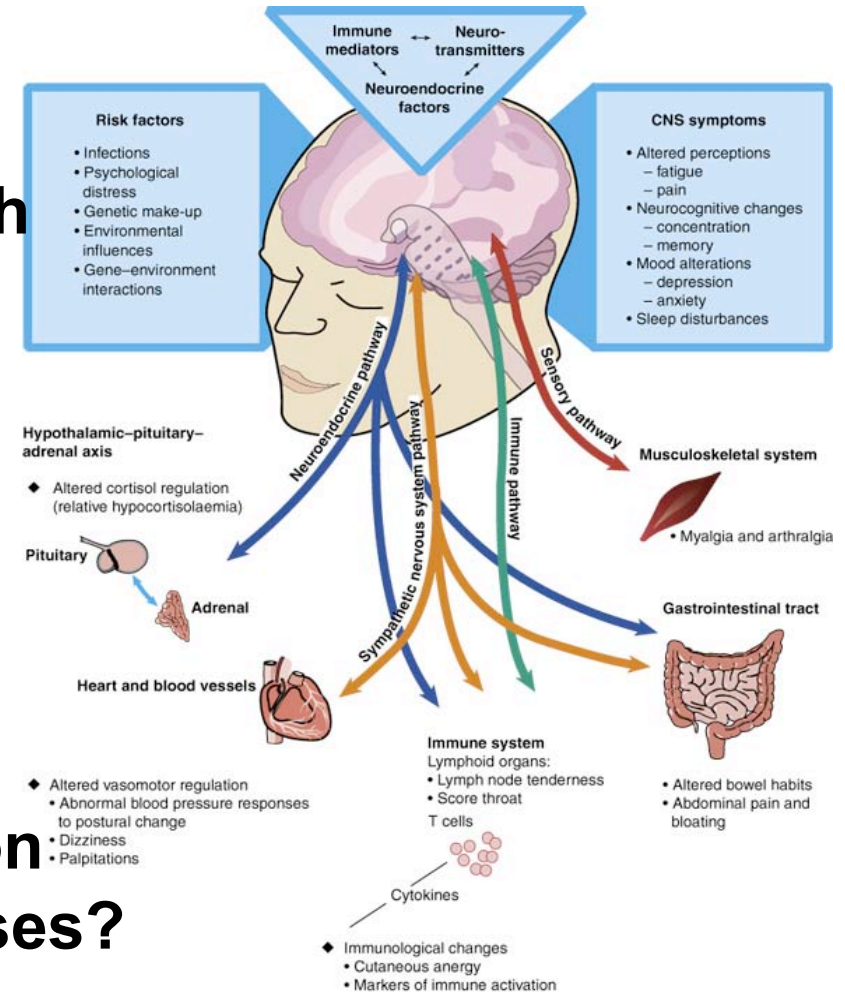
Genetik

Was ist Chronisches Fatigue Syndrom? - Pathomechanismus -



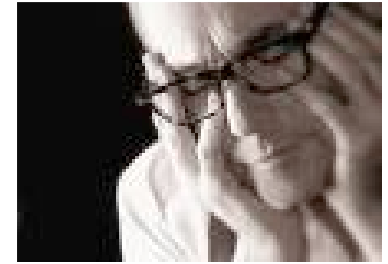
Hypothese:

- Immunaktivierung, meist durch Infektion
- Gestörte Immunregulation, Immundefekt
- Gestörte neurovegetative Regulation
- Zentrale und periphere Erschöpfung
(gestörte Mitochondrienfunktion als Folge des oxidativen Stresses?)



CFS organ system involvement: <http://www.mja.com.au/public/guides/cfs/cfs2-4.jpg>

Chronic fatigue syndrome Diagnostik



Klinik

Disease Scores

DD Fatigue (DEGAM Leitlinie Müdigkeit)

Fatigue ein Symptom vieler Erkrankungen!

Infektionsdiagnostik

- manchmal EBV-Nachweis im Blut
- weitere Infektdiagnostik nach Anamnese

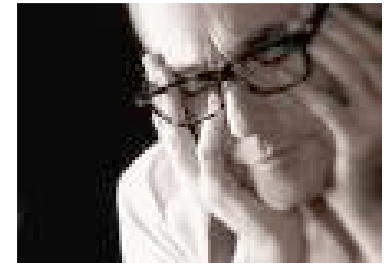
Immundefekt

- Immunglobulin-Mangel
- MBL-Mangel
- NK-Funktionsstörung

Immunaktivierung

- Immunglobulinerhöhung
- T-Zell-Aktivierung
- **CrP nicht oder nur gering erhöht!**

Chronic fatigue syndrome Diagnostik



Klinik

Disease Scores

DD Fatigue (DEGAM Leitlinie Müdigkeit)

Fatigue ein Symptom vieler Erkrankungen!

Infektionsdiagnostik

- manchmal EBV-Nachweis im Blut
- weitere Infektdiagnostik nach Anamnese

Immundefekt

- Immunglobulin-Mangel
- MBL-Mangel
- NK-Funktionsstörung

Immunaktivierung

- Immunglobulinerhöhung
- T-Zell-Aktivierung
- **CrP nicht oder nur gering erhöht!**

**Blutbild, TSH, CrP, Igl, Leber+Bili+LDH,
Glucose, Krea, Ferritin, E-lyte +Mg+PO4**

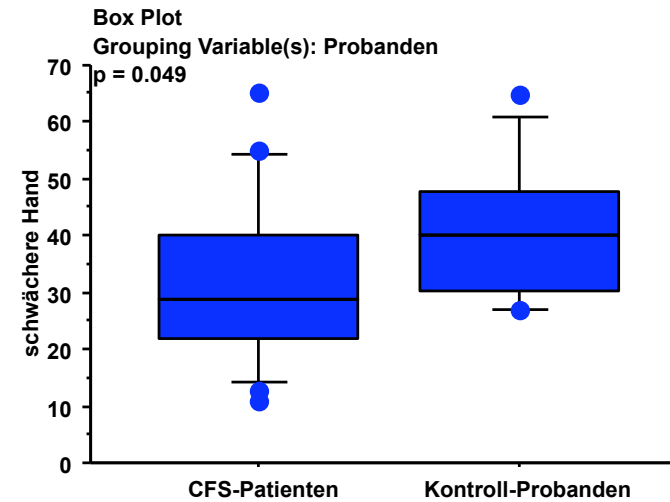
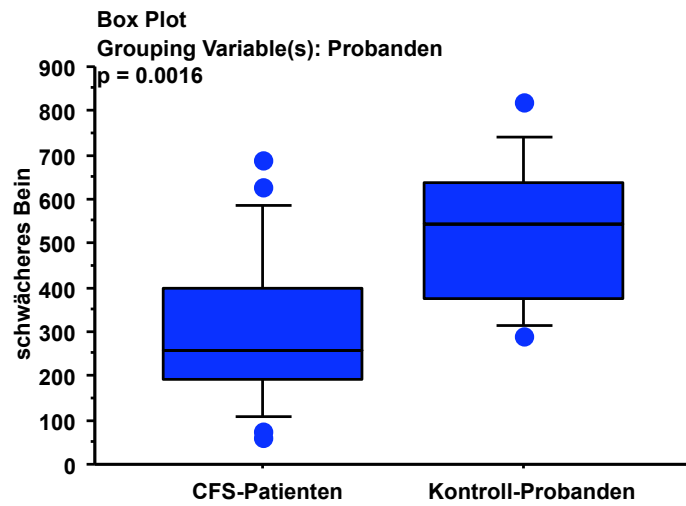
Chronic fatigue syndrome - Chronisches Erschöpfungssyndrom

Diagnosekriterien

Kanadische Kriterien

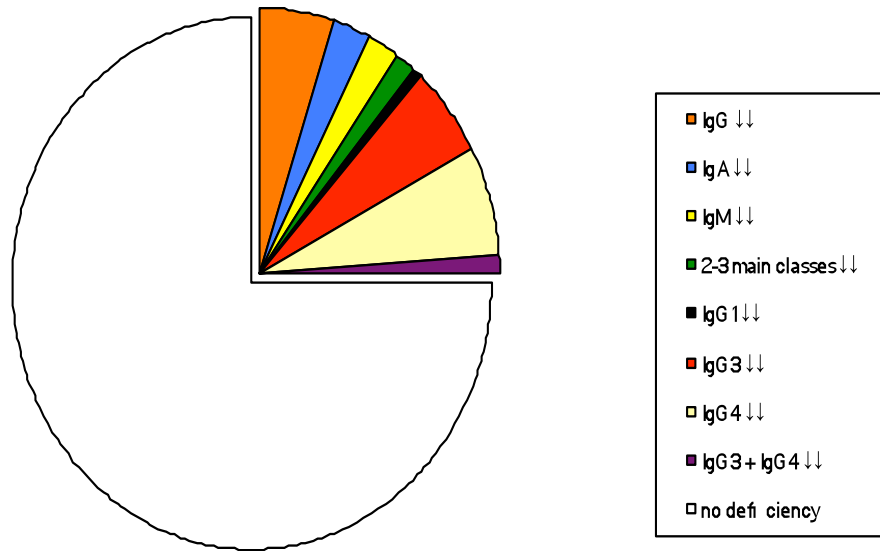
- **Fatigue mit Zustandsverschlechterung nach Belastung**
- **Schlaf gestört und/oder nicht erholsam**
- **Schmerzen**
- **Neurologische/Kognitive Manifestation**
- **Autonome Manifestationen (vasovagal, Schwindel, Reizdarm)**
- **Neuroendokrine Manifestationen (Thermolabilität, Hypoglykämien)**
- **Immunologische Manifestationen (subfebril, Grippegefühl, Infektneigung, Allergiezunahme)**
- **mindestens 6 Monate DD postinfektiöse Fatigue**

CFS-Pat haben verminderte Muskelqualität



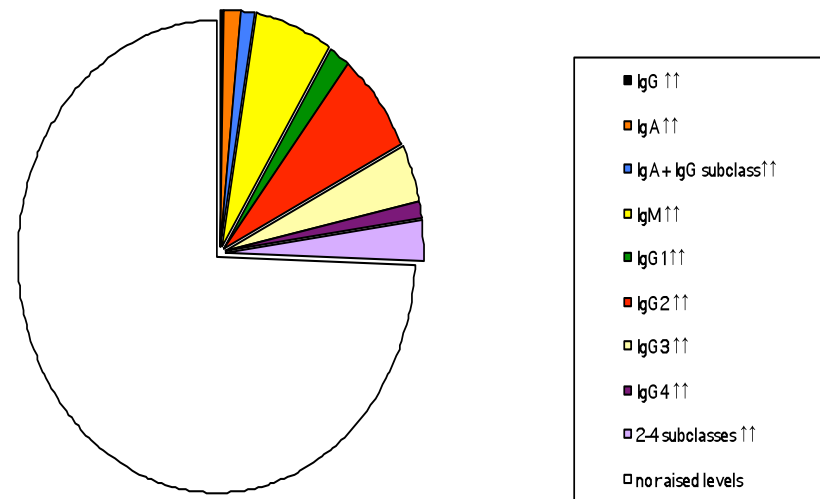
Immunoglobulinveränderung bei 50% der CFS Patienten n=286

Hypogammaglobulinemia in CFS



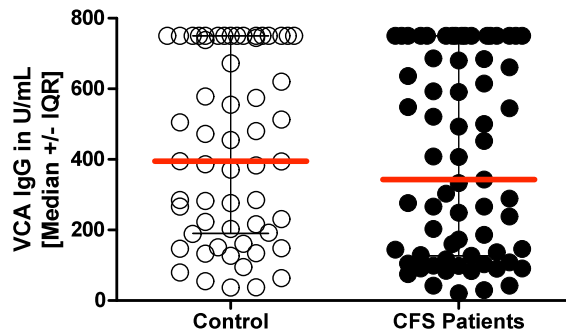
Institute for Medical Immunology, Charité 2013

Hypergammaglobulinemia in CFS

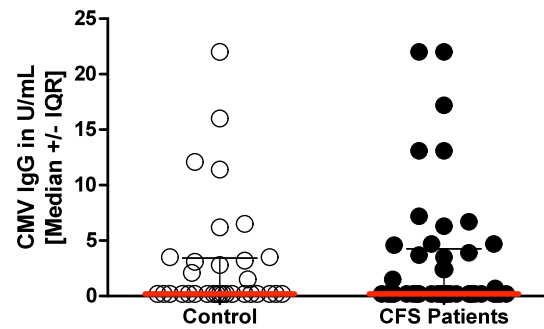


Institute for Medical Immunology, Charité 2013

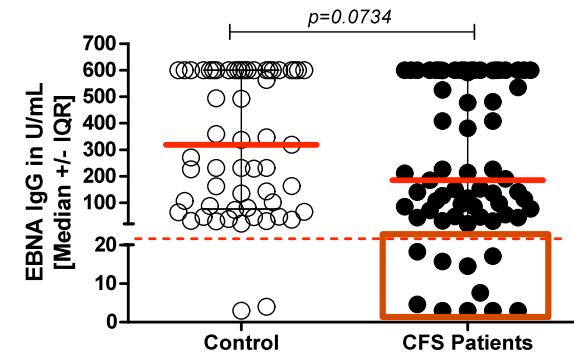
Auffällige EBV-Antikörper Antwort



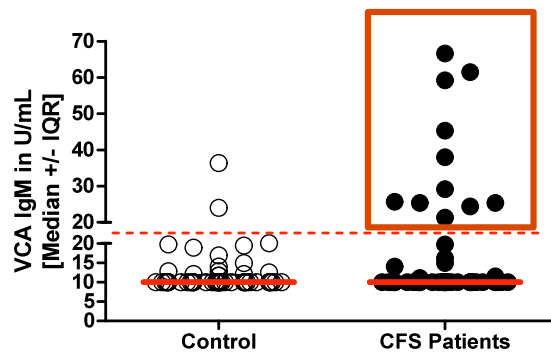
EBV-VCA IgG



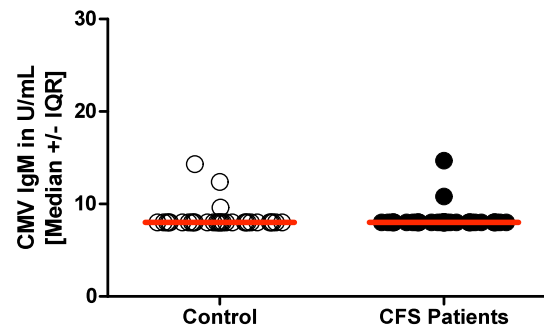
CMV IgG



EBV-EBNA IgG

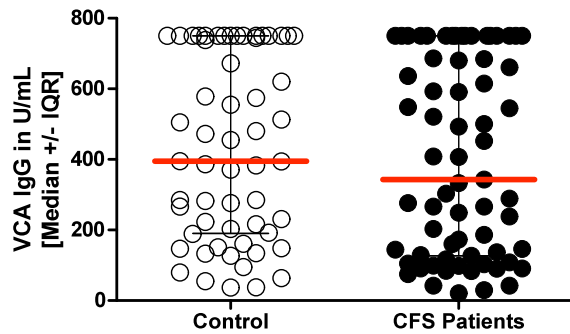


EBV-VCA IgM

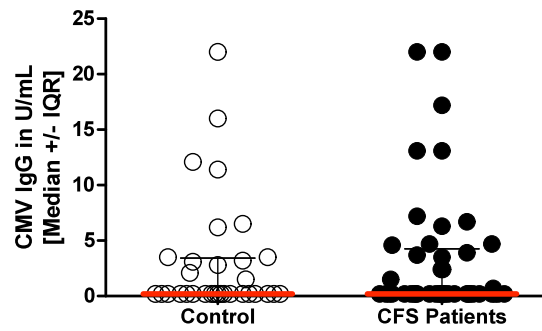


CMV IgM

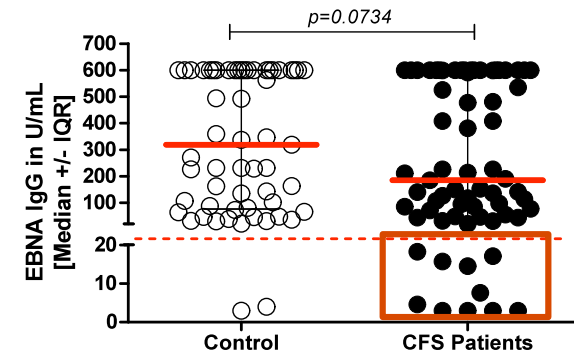
Auffällige EBV-Antikörper Antwort



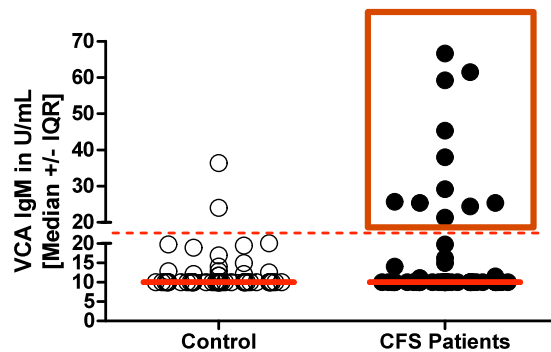
EBV-VCA IgG



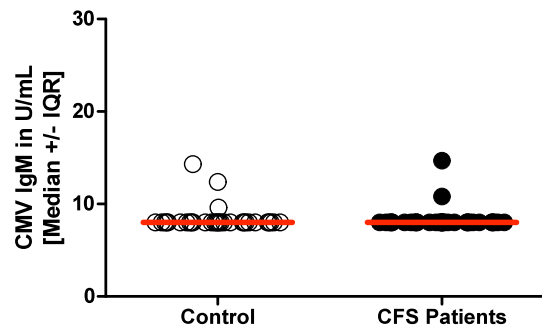
CMV IgG



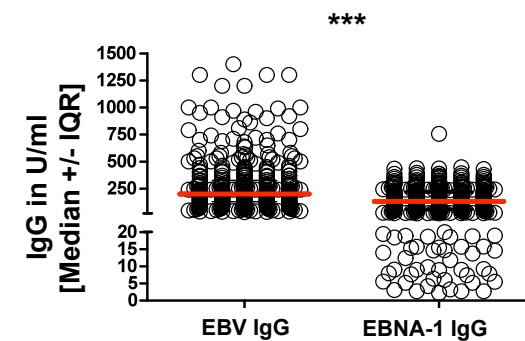
EBV-EBNA IgG



EBV-VCA IgM



CMV IgM

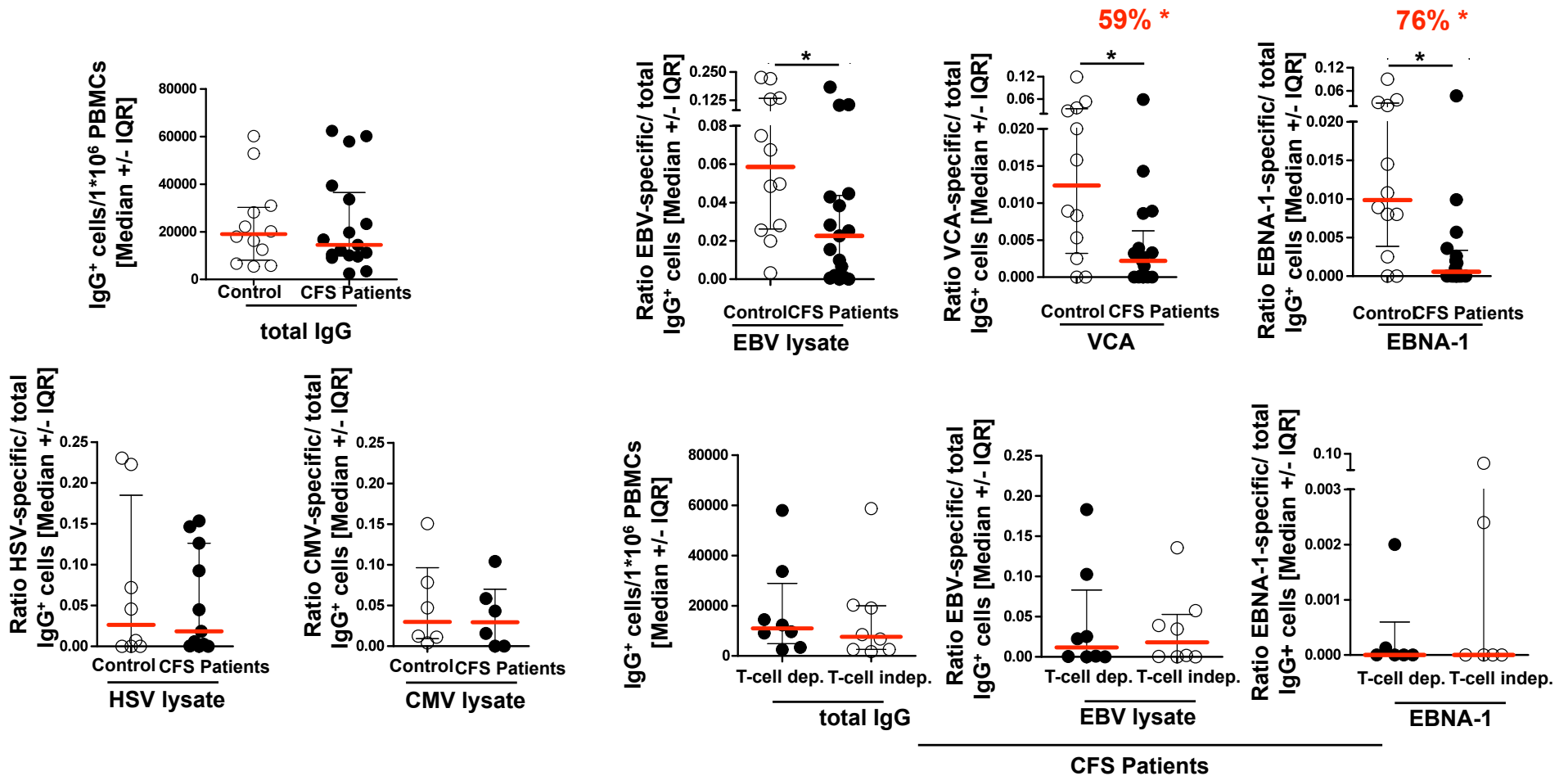


EBV CFS (n=67); Controls (n=57)

CMV CFS (n=45); Controls (n=32)

Defizienz der EBV-spezifischen Gedächtnis B-Zellen

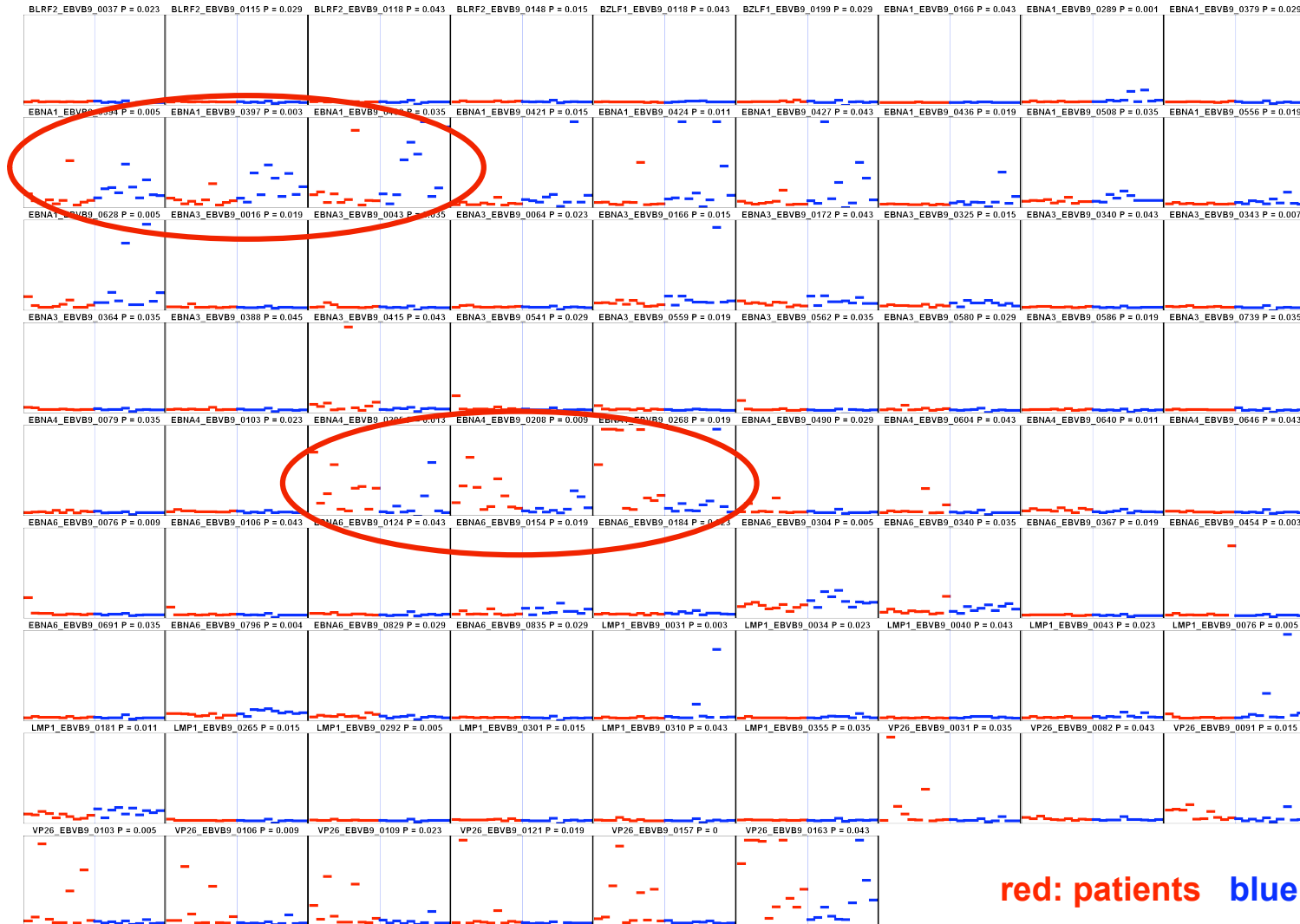
Antikörperantwort der B-Zellen im ELISPOT



* frequencies below IQR of control

EBV Peptid Array (JPT)

Peptides with distinct differences in signal intensity between CFS Patients and Controls



- BLRF2_EBVB9_0037
- BLRF2_EBVB9_0115
- BLRF2_EBVB9_0118
- BLRF2_EBVB9_0148
- BZLF1_EBVB9_0118
- BZLF1_EBVB9_0199
- EBNA1_EBVB9_0166
- EBNA1_EBVB9_0289
- EBNA1_EBVB9_0379
- EBNA1_EBVB9_0394
- EBNA1_EBVB9_0628
- EBNA3_EBVB9_0016
- EBNA3_EBVB9_0043
- EBNA3_EBVB9_0064
- EBNA3_EBVB9_0166
- EBNA3_EBVB9_0172
- EBNA3_EBVB9_0325
- EBNA3_EBVB9_0340
- EBNA3_EBVB9_0343
- EBNA1_EBVB9_0397
- EBNA1_EBVB9_0400
- EBNA1_EBVB9_0421
- EBNA1_EBVB9_0424
- EBNA1_EBVB9_0427
- EBNA1_EBVB9_0436
- EBNA1_EBVB9_0508
- EBNA1_EBVB9_0556
- EBNA3_EBVB9_0364
- EBNA3_EBVB9_0388
- EBNA3_EBVB9_0415
- EBNA3_EBVB9_0541
- EBNA3_EBVB9_0559
- EBNA3_EBVB9_0562
- EBNA3_EBVB9_0580
- EBNA3_EBVB9_0586
- EBNA3_EBVB9_0739
- EBNA4_EBVB9_0079
- EBNA4_EBVB9_0103
- EBNA4_EBVB9_0207
- EBNA4_EBVB9_0208
- EBNA4_EBVB9_0268
- EBNA4_EBVB9_0490
- EBNA4_EBVB9_0604
- EBNA4_EBVB9_0640
- EBNA4_EBVB9_0646
- EBNA6_EBVB9_0076
- EBNA6_EBVB9_0106
- EBNA6_EBVB9_0124
- EBNA6_EBVB9_0154
- EBNA6_EBVB9_0184
- EBNA6_EBVB9_0304
- EBNA6_EBVB9_0340
- EBNA6_EBVB9_0367
- EBNA6_EBVB9_0454
- EBNA6_EBVB9_0691
- EBNA6_EBVB9_0796
- EBNA6_EBVB9_0829
- EBNA6_EBVB9_0835
- EBNA6_EBVB9_0628
- EBNA3_EBVB9_0016
- EBNA3_EBVB9_0043
- EBNA3_EBVB9_0064
- EBNA3_EBVB9_0166
- EBNA3_EBVB9_0172
- EBNA3_EBVB9_0325
- EBNA3_EBVB9_0340
- EBNA3_EBVB9_0343
- EBNA3_EBVB9_0364
- EBNA3_EBVB9_0388
- EBNA3_EBVB9_0415
- EBNA3_EBVB9_0541
- EBNA3_EBVB9_0559
- EBNA3_EBVB9_0562
- EBNA3_EBVB9_0580
- EBNA3_EBVB9_0586
- LMP1_EBVB9_0031
- LMP1_EBVB9_0034
- LMP1_EBVB9_0040
- LMP1_EBVB9_0043
- LMP1_EBVB9_0076
- LMP1_EBVB9_0181
- LMP1_EBVB9_0265
- LMP1_EBVB9_0292
- LMP1_EBVB9_0301
- LMP1_EBVB9_0310
- LMP1_EBVB9_0355
- VP26_EBVB9_0031
- VP26_EBVB9_0082
- VP26_EBVB9_0091
- VP26_EBVB9_0103
- VP26_EBVB9_0106
- VP26_EBVB9_0109
- VP26_EBVB9_0121
- VP26_EBVB9_0157
- VP26_EBVB9_0163
- VP26_EBVB9_0163
- EBNA4_EBVB9_0268
- EBNA4_EBVB9_0490
- EBNA4_EBVB9_0604
- EBNA4_EBVB9_0640
- EBNA4_EBVB9_0646
- EBNA6_EBVB9_0076
- EBNA6_EBVB9_0106
- EBNA6_EBVB9_0124
- EBNA6_EBVB9_0154
- EBNA6_EBVB9_0184
- EBNA6_EBVB9_0304
- EBNA6_EBVB9_0340
- EBNA6_EBVB9_0340
- EBNA6_EBVB9_0367
- EBNA6_EBVB9_0454
- EBNA6_EBVB9_0691
- EBNA6_EBVB9_0796
- EBNA6_EBVB9_0829
- EBNA6_EBVB9_0835
- LMP1_EBVB9_0031
- LMP1_EBVB9_0034
- LMP1_EBVB9_0040
- LMP1_EBVB9_0043
- LMP1_EBVB9_0076
- LMP1_EBVB9_0181
- LMP1_EBVB9_0265
- LMP1_EBVB9_0292
- LMP1_EBVB9_0301
- LMP1_EBVB9_0310
- LMP1_EBVB9_0355
- VP26_EBVB9_0031
- VP26_EBVB9_0082
- VP26_EBVB9_0091
- VP26_EBVB9_0103
- VP26_EBVB9_0106
- VP26_EBVB9_0109
- VP26_EBVB9_0121
- VP26_EBVB9_0157
- VP26_EBVB9_0163

red: patients blue: healthy donors

Each plot represents one peptide and shows signal intensities for all samples. y-axis is signal intensity from 0 to max (65536).

Therapie des CFS

1. Disease Management

„Pacing“ = Belastungsgrenzen nicht überschreiten

„Coping“ = kognitive Verhaltenstherapie

2. Symptomatisch

Schlaf, Schmerzen, Konzentration, Ernährung „Reizdarm“

3. Supplementation

Eisen, Zink, Selen, Vitamin D, Vitamin B1, B6, B12, Magnesium, Phosphat, NAC, Liponsäure

4. Infektionen

-Antibiotika

-Valgancyclovir/Valaciclovir

5. Immunmodulation

- Immunglobuline: HiQvia-Studie

- Ginseng (2RCT)

- Rituximab (1RCT)

- Ampligen (1RCT) zugelassen in Canada

Rituximab in der Therapie des CFS

“Benefit from B-Lymphocyte Depletion Using the Anti-CD20 Antibody Rituximab in Chronic Fatigue Syndrome. A Double-Blind and Placebo-Controlled Study”

**Oystein Fluge, Ove Bruland, Kristin Risa, Anette Storstein, Einar K. Kristoffersen, Dipak Sapkota, Halvor Næss, Olav Dahl, Harald Nyland, Olav Mella
Department of Oncology and Medical Physics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway PLOS one, epub Oct 19 2011**

Ärzteblatt

Hilft Rituximab bei chronischem Erschöpfungssyndrom?

Donnerstag, 20.10. 2011

Spiegel online

**Mysteriöse Krankheit CFS
Krebsmittel kann chronisch Erschöpften helfen 20. 10. 2011**

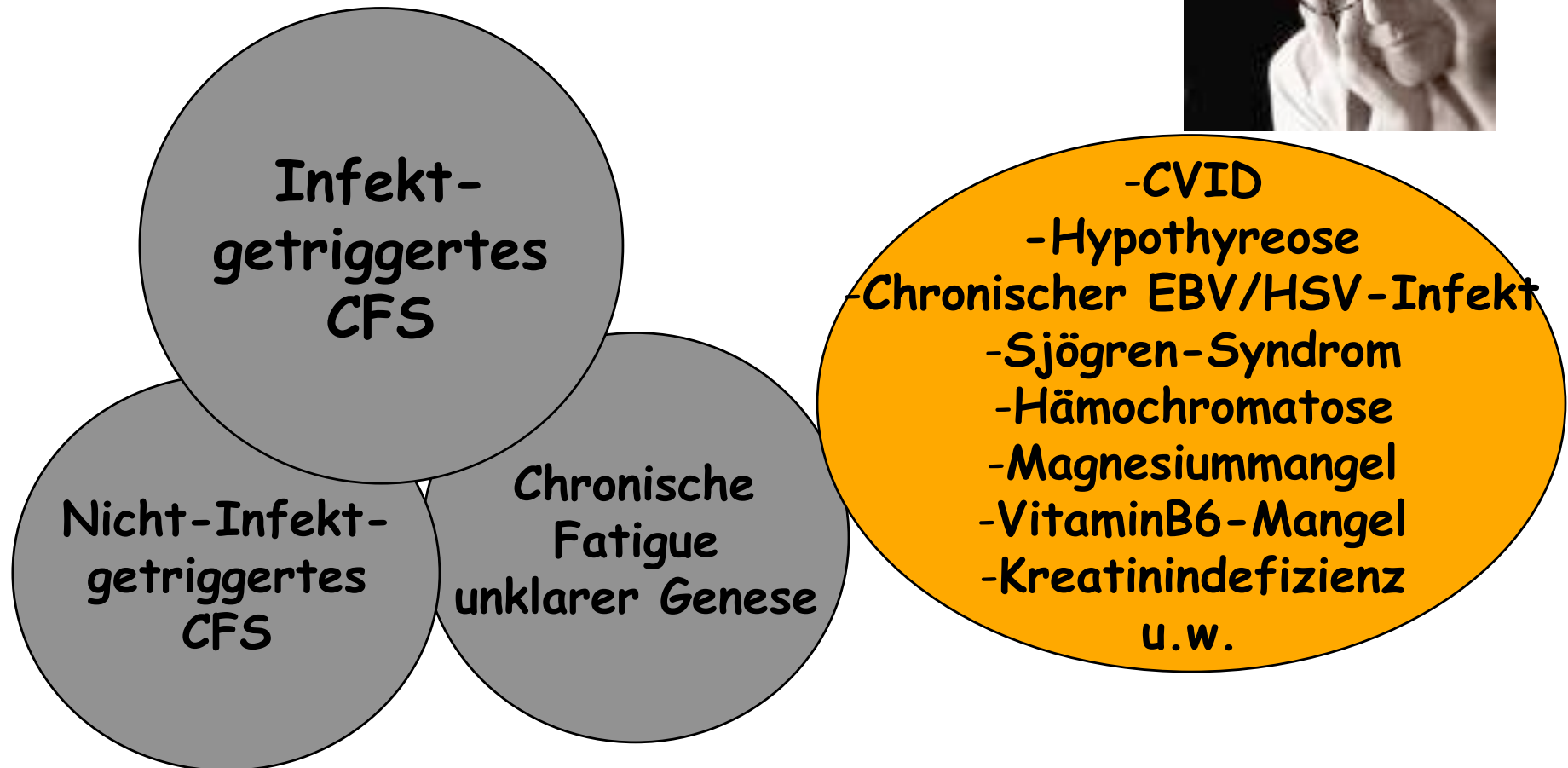


Zusammenfassung

CFS

- häufig Beginn mit Infekt
- Schwere Fatigue, Infekt- und kognitive Symptome
- umfangreiche Diagnostik zur Abgrenzung anderer Erkrankungen
- Igl vermindert/erhöht, T-Zell-Aktivierung, MBL-Mangel
- Therapie von Infekten, symptomatisch, Immunmodulation

Fatigue breite Differentialdiagnose! CFS mehr als nur eine Erkrankung!



CFS bei Tumorerkrankungen?

Akute Tumorfatigue

- Eine der häufigsten Nebenwirkungen der Tumorthherapie
- ca. 70-80% aller Tumorpatienten, die Chemo- oder Strahlentherapie bekommen
(Mesa 2006, Rao 2004, Richardson 1995)

Chronische Tumorfatigue

> 12 Monate ca. 30%

“ Tumorfatigue ist heutzutage in der Onkologie das wichtigste unbehandelte Symptom”

**Institut für Med.
Immunologie**

Leif Hanitsch
Kirsten Wittke
Patricia Grabowski
Bodo Hoffmeister
Carolin Giannini
Sabrina Günther
Yüksel Vural

Christian Meisel
Nadine Unterwalder
Uwe Kölsch

Sandra Bauer
Agnes Mooslechner
Madlen Löbel

Hans-Dieter Volk

Häm/Onk,CBF Charité
Anne Letsch



**Immundefekt Ambulanz
für Erwachsene**

Psychosomatik, Charité
Mathias Rose

Neurologie, Charité
Ruprecht Clemens

**Centrum für
Schlaganfallforschung**
W. Döhner, Michael Knops

**fatigatio
IBB
Baxter**

**Deutsche Fatigue
Gesellschaft**
Jens Ulrich Rüffer

Häm/Onk Köln
Peter Borchmann

**Institut für Med.
Diagnostik**
Volker v. Baehr
Rüdiger v. Baehr
Cornelia Doebis

jpt
Holger Wenschuh
Ulf Reimer

**"Das schönste Glück des denkenden Menschen
ist, das Erforschliche erforscht zu haben und
das Unerforschliche ruhig zu verehren."**

JWvG





Immundefekt Ambulanz für Erwachsene

