

Bericht vom „Thinking the Future“-/“BRMEC8“-Kolloquium, London 29.05.18 - 31.05.18

Mit Unterstützung durch ein Reisestipendium der Lost-Voices-Stiftung hatte ich die Möglichkeit, vom 29. – 31. Mai nach London zu fliegen, um am „Biomedical Reserch into ME“-Kolloquium und dem „Thinking the Future“-Symposium für junge Wissenschaftler teilzunehmen. In diesem Bericht möchte ich von meinen Erfahrungen dieser Tage berichten.

„Thinking the Future“-Symposium:

Das „Thinking the Future“-Symposium am 29. Mai war ein Treffen, welches jungen Wissenschaftlern aus aller Welt, die zu CFS/ME forschen, die Möglichkeit geben sollte, ihre Ansätze und Ergebnisse mit anderen zu teilen und ein Netzwerk aufzubauen. Es wurde organisiert von „Invest in ME“, besonders engagiert durch Richard Simpson, die Moderation während Vorstellung und Diskussion übernahm Dr. Jonas Blomberg von der Uppsala University in Schweden.

Die Teilnehmer, die ihre Ergebnisse vorstellten, näherten sich ME/CFS aus ganz unterschiedlichen Richtungen, die man in „Mikrobiom“ (Ganzheit der Mikroorganismen im menschlichen Körper), „Metabolismus“, „Immunologie“ und „Genom“ gliedern kann.

Mikrobiom:

Den Beginn machte Linn Skjevling, die uns Einblicke in ihre Forschung an Universität Tromsø, Norwegen, gab. Sie beschäftigt sich dort mit der Beziehung zwischen der Darmflora und dem Immunsystem. Vor dem Hintergrund der Annahme, dass CFS/ME durch eine Dysbalance in der Darmflora ausgelöst werden könnte, wird in Tromsø in Kürze eine randomisierte kontrollierte Studie zur Therapie von Patienten mittels Stuhltransplantation beginnen.

Mit der Interaktion zwischen Mikrobiom, Virom (Ganzheit der Viren im menschlichen Körper) und Immunsystem beschäftigen sich auch Katherine Seton, Fiona Newberry und Daniel Vipond vom Quadram Institute of Bioscience.

Metabolismus:

Ina Petterson von der Universität Bergen, Norwegen, erforscht Defizite im Energiestoffwechsel bei CFS-Patienten. Im aktuellen Projekt versucht sie einen Test zu entwickeln, um die Aktivität der Pyruvatdehydrogenase (ein wichtiges Enzym im Zitratzyklus, des zentralen Energiestoffwechsels des Menschen, welches bei CFS-Patienten blockiert wird) zu messen.

Immunologie:

Für die Charité hat Franziska Sotzny die aktuell laufenden Projekte vorgestellt. Ein Schwerpunkt war dabei zum einen die Immunadsorptionsstudie, bei der Patienten vor dem Hintergrund der zuvor durch die AG Scheibenbogen nachgewiesenen Autoantikörper gegen Stressrezeptoren bei Patienten mit CFS/ME das Immunglobulin G „ausgewaschen“ wurden. Bei einem Teil der Patienten kam es dadurch zu einer erheblichen Besserung der Symptome. Antonia Berz, ebenfalls LVS-Stipendiatin, wird die Folgestudie zur Immunadsorption durchführen.

Ein Resultat des sog. „European ME/CFS Biomarker Landscape project“ der AG Scheibenbogen war, dass es sinnvoll wäre, Subgruppen des CFS/ME zu bestimmen, um Biomarker gezielter für Patienten mit unterschiedlicher Ausprägung und Entstehungsgeschichte der Erkrankung untersuchen zu können. An dieser Subgruppenanalyse arbeite ich zusammen mit Sebastian Lorenz, indem wir klinische Daten und Ergebnisse für potenzielle Biomarker in einer Gruppe von Patienten zusammentragen und mithilfe multifaktorieller Analyse untersuchen.

Auch Anne Sophie Schou von der Universität Aalborg, Dänemark, erforscht Autoantikörper bei CFS/ME. Der Schwerpunkt liegt dabei auf Antikörpern gegen Rezeptoren, die an der Immunantwort und Schmerzwahrnehmung beteiligt sind.

Isabell Nilsson von der Linköping Universität, Schweden, hat ihre Ergebnisse zu Analysen bezüglich Antikörpern gegen Mitochondrien, bakterielle Zellwandbestandteile und Chromosomenbausteine vorgestellt.

Genom:

Eloy Almenar-Perez aus Valencia beschäftigt sich mit microRNA-Profilen bei CFS/ME. Micro-RNA bestimmt unter anderem, wie und ob das Genom abgelesen wird. Tamara Ovejero, Valencia, hat Mechanismen untersucht, welche die Aktivität der RNaseL kontrollieren. Die RNaseL ist beteiligt an der Virusabwehr des Körpers.

Katya Lavine stellte zum Schluss die verschiedenen Forschungsprojekte vor, die gerade in Stanford angegangen werden. Dort versucht man unter anderem mittels bestimmter Bildgebungstechniken (PET-Scan), Prozesse der Neuroinflammation bei Patienten mit schwerer CFS/ME nachzuweisen. Mit Blick auf das häufigere Auftreten von CFS/ME bei Frauen, untersucht man zudem das neuroendokrine System von Frauen mit CFS/ME

Schlussfolgerungen aus Tag 1:

Die Vielfalt der Fachrichtungen und Ansätze der an diesem Tag vorgestellten Themen, machen deutlich, wie komplex das Krankheitsbild ist, lassen aber auch die Vermutung zu, dass es verschiedene Auslöser/Entstehungswege gibt, die alle zum Bild des CFS/ME führen. Es war beeindruckend, zu sehen, dass überall auf der Welt junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an den Hintergründen von CFS/ME forschen und mit welchen modernen Techniken und Gedanken versucht wird, sich diesen zu nähern.

Es wird geplant, ähnliche Treffen im Zuge kommender großer Kongresse zu CFS/ME abzuhalten, um junge Wissenschaftler/innen auch weiterhin die Möglichkeit zum Austausch und Knüpfen von Kontakten zu geben.

BRMEC8-Kolloquium: Tag 1: 30.05.:

Im Anschluss an das „Thinking the Future“-Symposium fand das BRMEC8-Colloquium statt, bei dem nun internationale Arbeits- und Forschergruppen ihre Ergebnisse vorstellten. Die einzelnen Abschnitte waren in Blöcke gegliedert, ähnlich den Themen wie sie schon am Tag zuvor vorgestellt wurden. Über den zweiten Tag des BRMEC8 wird euch Antonia Berz, die ebenfalls in London war, in ihrem Bericht erzählen.

Klinische Forschung:

Im ersten Teil drehte sich Vieles um Fragen klinischer Forschung. Betonte Probleme/Herausforderungen waren dabei einheitliche Diagnose- und Untersuchungstools und eine einheitliche Sprache bei der Datenerhebung, sowie die Fokussierung der Forschung, um das klinisch so variable Bild der CFS/ME genauer fassen zu können.

Elizabeth Unger vom Center for Disease Control, USA, stellte zu Beginn die immer noch unzureichende medizinische Versorgung von Patienten mit CFS/ME in den USA vor.

Im Folgenden erläuterte Vicky Whittemore vom National Institute of Health, USA, ein von ihrer Arbeitsgruppe entwickeltes standardisiertes „Case Report Form“ (Dokumentationsformular), welches zumindest für Studienzwecke eine einheitliche Datenerfassung ermöglichen soll.

Avindra Nath vom NIH, USA, beschrieb die Arbeit einer PEM (postexertionelle Malaise)-Fokusgruppe an seinem Institut, die CFS-Patienten mit Patienten, die an Fatigue nach einer Lyme-Borreliose leiden, verglich.

Für mich war in diesem Teil besonders der Vortrag von Mady Hornig, Columbia University USA, spannend. Sie zeigte beispielhaft, dass für spezifische Patientengruppen (z.B. mit besonderer kognitiver Beeinträchtigung) bestimmte Zytokinmuster definiert werden können, welche dann für diese Gruppe als Biomarker fungieren könnten.

Klinische Studien:

Im nächsten Abschnitt wurden verschiedene Studien vorgestellt, welche durch das Forscherteam aus Bergen, Norwegen, bzw. an deren Patientenkohorte durchgeführt worden sind.

Die prominenteste darunter war sicherlich die Rituximab-Studie „RituxME“. Oysten Fluge berichtete, dass die Studie negativ ausfiel und man keinen Nutzen der Rituximab-Therapie gegenüber einer Placebo-Therapie bei CFS/ME feststellen konnte. Dennoch ist die Bedeutung der Rituximab-Studie unbestritten, da sie für die Forschung neue Perspektiven eröffnete. Für die AG Scheibenbogen an der Charite war sie beispielsweise, der Anlass Autoantikörper gegen Stresshormrezeptoren zu untersuchen, was dann wiederum in den Immunmodulationsstudien mündete.

Eine neue Studie, welche Ingrid Rekeland aus Bergen vorstellte, untersucht die Therapie von CFS-Patienten mit Cyclophosphamid, einem Chemotherapeutikum („CycloME“). Die vorgestellten Ergebnisse waren vielversprechend. Eine größere randomisiert-kontrollierte Studie soll nun zeigen, ob die Ergebnisse reproduzierbar sind.

Angela Vincent aus Oxford ist außerdem dabei, neuronale Antikörper in der Kohorte der Rituximab-Studie zu analysieren.

Mikrobiom:

Bereits am vorigen Tag wurde der mögliche Nutzen einer Therapie von CFS/ME-Patienten mittels Stuhltransplantation dargestellt. Rasmus Gol (Universität Tromsø, Norwegen) beschrieb in seinem Vortrag, wie diese Therapie auch bei Reizdarmpatienten bereits effektiv war. Es soll nun auch bei CFS-Patienten eine randomisierte kontrollierte Studie durchgeführt werden.

Metabolismus:

Den Abschluss dieses Tages machte ein Block zur Erforschung möglicher metabolischer Störungen bei CFS/ME und der Bedeutung einzelner Metaboliten.

Anknüpfend an die ebenfalls am Vortrag beschriebene Dysfunktion der Pyruvatdehydrogenase beschrieb Oysten Fluge aus Bergen, dass Aminosäuren und Fette als alternative Energiequelle anstelle von Glucose vermehrt verwendet werden.

Karl Johan Tronstad aus Bergen berichtete, dass gesunde Zellen, welche mit dem Blutserum von CFS/ME-Patienten in Kontakt kommen, vermehrt Zeichen einer weniger effektiven, sog. anaeroben Energiegewinnung zeigen.

Interessante Ergebnisse, wenn auch nur für eine kleine Patientenzahl präsentierte auch Maureen Hanson von der Cornell Universität, USA. In ihren Analysen waren bei CFS-Patienten Metaboliten im Plasma verändert gefunden worden. Die genaue Bedeutung dessen muss jedoch in größeren Studien geklärt werden.

Ron Davis berichtete im Anschluss von Genexpressionsanalysen in Stanford. Dort hat man es sich zum Ziel gesetzt eine Patientengruppe mit CFS/ME genomisch und metabolisch komplett zu untersuchen.

Gerade bei solchen Genanalysen ist die Größe der Vergleichsgruppe bedeutend, um herauszufinden, welche Veränderungen wirklich für eine ganze Gruppe von Erkrankten zutreffen und welche vielleicht nur zufällige Unterschiede sind. Naomi Allen aus Oxford stellte zu diesem Thema die UK Biobank vor. 500 000 Menschen werden dabei untersucht und begleitet, um die Interaktion von Gesundheit, Lebensstil und Umwelt zu verstehen.

Zuletzt stellte Karl Morton aus Oxford die Frage, wie wichtig die metabolischen Veränderungen für Entstehung und Aufrechterhaltung der Erkrankung sind.

Zusammenfassung und Schlussfolgerung:

Es wurden an diesem Tag viele Ergebnisse präsentiert, die für spezifische genomische und metabolische Veränderungen bei Patienten mit CFS/ME sprechen. Speziell die Hypothese der defekten Pyruvatdehydrogenase und möglicher alternativ bevorzugter Stoffwechselwege wurde bekräftigt. Auch scheint es weitere Hinweise auf Autoantikörper zu geben, die an der Erkrankung beteiligt sein könnten, dazu jedoch mehr am kommenden Tag.

Spannend werden die Ergebnisse der Studien zur Behandlung von Patienten mit CFS/ME mittels Stuhltransplantation, ebenso wie die Folgestudie der CycloME-Studie. Das negative Ergebnis der RituxiME-Studie hat jedoch auch deutlich gemacht, wie wichtig die Prüfung möglicher Therapien mithilfe von randomisierten kontrollierten Studien ist, bevor sie für Patienten zugelassen werden.

Für klinische Praxis wie Forschung wurde gefordert, einheitliche Untersuchungs- und Erhebungsstandards zu vereinbaren, um die Diagnostik vergleichbar und die Zusammenarbeit einfacher zu machen.

Mit Blick auf die große Varianz der Symptome und die unterschiedlichen Forschungsergebnisse in vielen Feldern, hat sich gezeigt, dass eine Einteilung in Gruppen bezüglich Krankheitsbild oder -beginn sinnvoll sein kann, um die Hintergründe zu verstehen. Auch der Vergleich mit Erkrankungen, die ähnliche Symptome mit sich bringen, kann bei der Aufklärung der Entstehungsmechanismen hilfreich sein.

Letztlich war jedoch die Frage, die Karl Morton zuletzt gestellt hat, wichtig. Bei den unterschiedlichen Forschungsergebnissen bleibt zu klären, ob und wie sie die Krankheit bedingen und welche therapeutischen Möglichkeiten sie mit sich bringen. Eine wichtige Aufgabe der Forschung ist dabei auch, bereits gefundene Ergebnisse unabhängig zu replizieren.

Gerade die Vielfalt der vorgestellten Themen und Ergebnisse hat mich sehr beeindruckt und die Frage aufgeworfen, wie sich dieses komplexe Bild zusammenfügen lässt. Gleichzeitig ist dies aber auch eine große Inspiration, mögliche Zusammenhänge weiter zu erforschen. Die Frage nach Untergruppen innerhalb der Erkrankten kam in vielen Vorträgen auf, und ich hoffe, hierzu einen Beitrag leisten zu können. Leider konnte Travis Craddock, der am 31.05.18 speziell zur Anwendung von Machine-Learning-Techniken in der Subgruppendefinition bei CFS/ME hätte sprechen wollen, nicht kommen. Vielleicht gelingt aber trotzdem ein Kontakt mit ihm, denn von seiner Erfahrung könnte ich sicher viel lernen.

Ich möchte mich an dieser Stelle ganz herzlich bei der LVS bedanken, die mir diese Erfahrungen mithilfe ihres Stipendiums ermöglicht hat. Das neue Wissen und die geknüpften Kontakte werden mich in meiner Arbeit mit Sicherheit unterstützen