Extrazelluläre Vesikel aus dem Plasma als potentielle Biomarker für eine verbesserte Diagnose einer Endothel-Dysfunktion bei ME/CFS

Diana Boristowski
Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie

Hintergrund

Trotz intensiver Forschungen ist der Pathomechanismus der/des Myalgischen Enzephalomyelitis/chronischen Erschöpfungssyndroms (ME/CFS) gegenwärtig noch immer nicht vollständig aufgeklärt.

Es wurde bereits nachgewiesen, dass bei einem Teil der Patienten eine Störung der Blutgefäß-Regulation und Endothelzellfunktion auftritt.

Erste Vorarbeiten weisen auf eine Veränderung in der Qualität von Plasma-Faktoren bei ME/CFS Patienten, wie kleine RNA-Moleküle oder auch extrazelluläre Vesikel, mit Assoziation zur Blutgefäßfunktion hin.

So konnten bereits Vesikel aus dem Plasma von ME/CFS Patienten isoliert werden und Unterschiede ihrer Eigenschaften im Vergleich zu Vesikeln aus dem Plasma von gesunden Kontroll-Probanden detektiert werden.

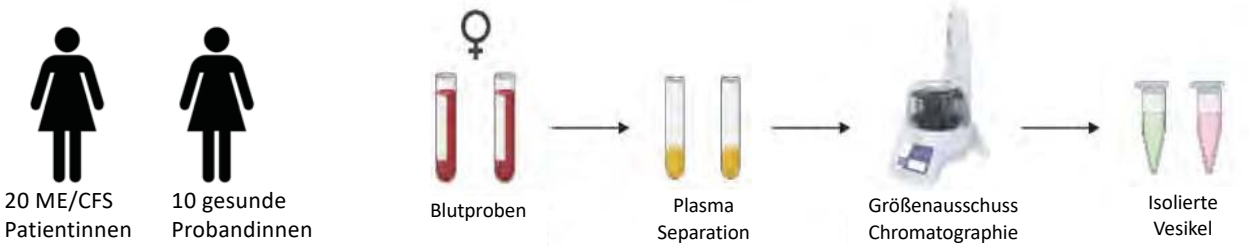
Ziele

- Verbesserung der Diagnose von ME/CFS
- Erforschung der Pathogenese einer Störung der Gefäßfunktion bei Patienten mit ME/CFS

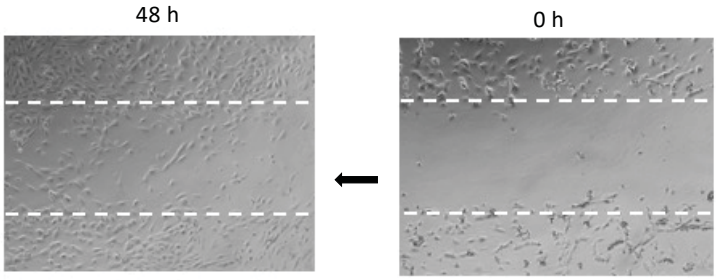
In diesem Projekt sollen die Vesikel aus dem Plasma von post-infektiösen ME/CFS-Patienten und gesunden Probanden isoliert und ihre Eigenschaften verglichen werden.

Methoden

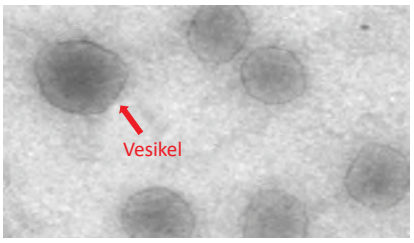
- Vesikel-Isolation aus dem Plasma von 20 post-infektiösen ME/CFS Patienten sowie 10 gesunden Kontroll-Probanden
- Analyse molekularer Vesikel-Marker
- Funktionelle Testung der isolierten Plasma-Vesikel an Endothelzellen durch Assays zur Gefäßbildung und Wundheilung



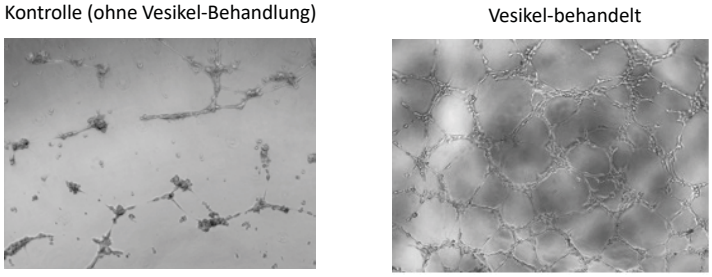
Assay zur Wundheilung



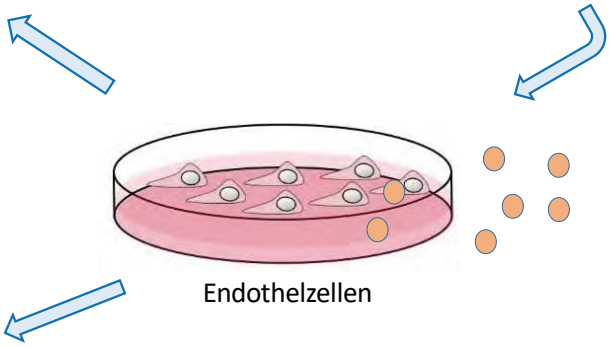
Untersuchung der Wanderung von Endothelzellen und einer veränderten Wundheilung nach der Behandlung mit Vesikeln



Assay zur Gefäßbildung



Untersuchung der Bildung neuer Gefäße durch Endothelzellen nach der Behandlung mit Vesikeln



Betreuung: Prof. Dr. rer. nat. Martina Seifert
Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen

Kontakt: diana.boristowski@charite.de

© Diana Boristowski / Charité Universitätsmedizin Berlin

Etablierung immunologischer Assays für die Diagnostik von ME/CFS

Annick D. Fehrer[1], Sophie Steiner[1], Charlotte Kröger[2,3], Sophie Müller[3], Sandra Bauer[1], Lorenzo Bonaguro[2,3,4], Leif E. Sander[5], Joachim L. Schultze[2,3,4], Anna C. Aschenbrenner[2,3,6], Franziska Sotzny[1], Carmen Scheibenbogen[1]

[1]Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie (IMI), Berlin, Deutschland; [2]Department for Genomics & Immunoregulation, Life and Medical Sciences Institute (LIMES), Universität Bonn, Bonn, Deutschland; [3]Systems Medicine, Deutsches Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), Bonn, Deutschland; [4]PRECISE Platform for Single Cell Genomics and Epigenomics, DZNE und Universität Bonn, Bonn, Deutschland; [5]Department of Infectious Diseases and Respiratory Medizine, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Corporate Member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin Deutschland; [6]Department of Internal Medicine and Radboudumc Center for Infectious Diseases (RCI), Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande.

Fragestellung

Bei 10-20 % der Patientinnen und Patienten tritt nach einer leichten bis mittelschweren COVID-19 Erkrankung das Post-COVID Syndrom (PCS) auf [1-4]. Die Symptome der PCS-Patientinnen und -Patienten sind vielfältig, wobei Fatigue, postexertionelle Malaise (PEM), Atembeschwerden, Schmerzen und kognitive Dysfunktion häufig auftreten [1]. Die Hälfte der PCS-Patientinnen und -Patienten mit starker Fatigue und Belastungsintoleranz erfüllt die Kanadischen Konsenskriterien (CCC) für Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) [5-6]. Erste Hinweise deuten auf eine immunologische Dysregulation hin [7].

Auf Grundlage erster Forschungsergebnisse der Einzelzell-RNA Sequenzierung einer DFG-geförderten Studie, sollen identifizierte Immunabweichungen bzw. zelltypische Signaturen mittels quantitativer Real Time PCR und Durchflusszytometrie in PCS Erkrankten mit und ohne ME/CFS und weiteren postinfektiösen ME/CFS Patientinnen und Patienten untersucht werden. Durch anschließende Korrelationsanalysen mit entsprechenden klinischen Parametern soll untersucht werden, ob die identifizierten Immunabweichungen pathomechanistische Relevanz haben und ob sich ausgewählte Biomarker zur Diagnostik eignen.

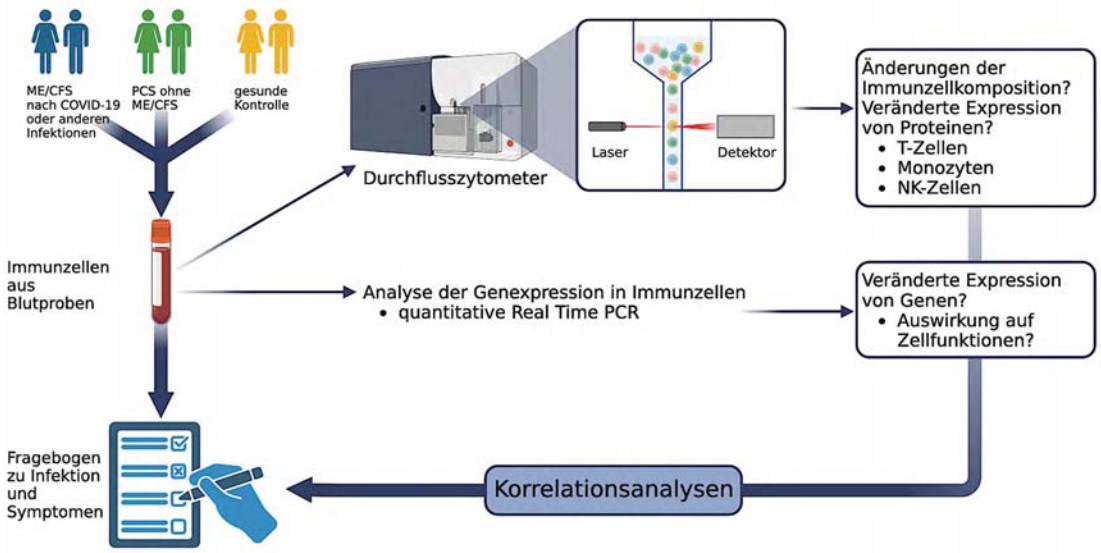
Forschungsstand

- Bislang gibt es weder diagnostische Biomarker noch zugelassene Behandlungen für ME/CFS.
- Symptome: PEM, schwere zentrale und muskuläre Fatigue, chronische Schmerzen, kognitive Beeinträchtigungen sowie Störungen des Immunsystems und der autonomen Funktionen.
- Auslöser von ME/CFS ist meist eine Infektion, u. a. mit SARS-CoV-2 [6].
- Studien zeigen Dysregulationen des Immunsystems, des Metabolismus und des autonomen Nervensystems in ME/CFS [8].
- Auch PCS wird in Verbindung mit immunologischen und vaskulären Dysregulationen gebracht [7, 9-10].
- Akut COVID-19 Erkrankte sowie PCS Erkrankte weisen Veränderungen spezifischer Immunzell-Populationen auf [11-14].

Ziele

- Bestätigung der Änderungen der Immunzellkompositionen mittels Durchflusszytometrie → insbesondere in T-Zell-, Natürliche Killerzell- (NK-Zell-) und Monozyten-Populationen.
- Analyse der immunzellspezifischen oder immunzellübergreifenden Expression von Proteinen mittels durchflusszytometrischer und funktioneller Assays.
- Analyse der Genexpressionen in Immunzellen mittels quantitativer Real Time PCR.
- Vergleichende Untersuchungen von Patientinnen und Patienten mit PCS mit und ohne ME/CFS, postinfektiösem ME/CFS und gesunden Probandinnen und Probanden.
- Korrelationsanalysen der Ergebnisse mit Krankheitsschwere und Symptomen.
- Untersuchung diagnostischer Relevanz ausgewählter Biomarker.

Methodik



Durchflusszytometrie

Die Durchflusszytometrie ist ein Messverfahren, das die Analyse einzelner Zellen in einer Zellsuspension erlaubt. Hierbei werden die Kriterien Größe, Struktur und Fluoreszenz-Markierung der Zelle untersucht. Das Prinzip dieses Verfahrens basiert darauf, dass Zellen aus einer Probe einzeln nacheinander einen Laserstrahl passieren. Das dabei entstehende Streulicht lässt Rückschlüsse auf die charakteristische Größe und Struktur der Zelle ziehen. Wurden vor der Messung bestimmte Proteine in oder auf der Zelle mit einem Fluoreszenz-Farbstoff markiert, kann mit dem Laser auch ein Fluoreszenzsignal produziert werden, wodurch die Quantisierung des markierten Proteins ermöglicht wird. Dadurch lassen sich verschiedene Zell-Populationen und deren Eigenschaften in einer Probe in kurzer Zeit bestimmen.

Referenzen

[1] Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021:101019.
[2] Xie Y, Bowe B, Al-Aly Z. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status. Nature communications. 2021;12(1):6571.
[3] Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain Behav Immun. 2021;101:93- 135.
[4] Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. JAMA Netw Open. 2021;4(2):e210830.
[5] Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. Nature communications. 2022;13(1):5104.
[6] Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL, Peterson DL, Klimas NG, Lerner AM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Journal of Chronic Fatigue Syndrome. 2003;11(1):7- 115.
[7] Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nature immunology. 2022;23(2):210-6.
[8] Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2018;17(6):601-9.
[9] Haffke M, Freitag H, Rudolf G, Seifert M, Doehner W, Scherbakov N, et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2022;20(1):138.
[10] Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H, Jdidi J, Torjmen S, Kraiem S, Hammami R, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN- EndCOV Study. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8(1702).
[11] Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Bassler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. Cell. 2020;182(6):1419-40 e23.
[12] De Domenico E,Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Becker M, Handler K, Schultze JL. Optimized workflow for single-cell transcriptomics on infectious diseases including COVID-19. STAR Protoc. 2020;1(3):100233.
[13] Bernardes JP, Mishra N, Tran F, Bahmer T, Best L, Blase JI, et al. Longitudinal Multi-omics Analyses Identify Responses of Megakaryocytes, Erythroid Cells, and Plasmablasts as Hallmarks of Severe COVID-19. Immunity. 2020;53(6):1296-314 e9.
[14] Klein J, Wood J, Jaycox J, Lu P, Dhodapkar RM, Gehlhausen JR, et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. medRxiv. 2022.

Institut für Medizinische Immunologie (IMI)
AG Prof. Carmen Scheibenbogen

© Annick Fehrer / Charité Universitätsmedizin Berlin

Kontakt:
annick.fehrer@gmail.com
franziska.sotzny@charite.de
sophie.steiner@charite.de

Einfluss der Seren von Post-COVID-19-Syndrom Patienten ohne versus mit ME/CFS auf die Funktion von Endothelzellen

Lavinia Flaskamp
Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie

Hintergrund

Die periphere endotheliale Dysfunktion (ED), spielt eine wichtige Rolle in der Pathogenese von ME/CFS. Eine ED ist durch Veränderungen der Endothelzellen (EC) gekennzeichnet, die in der Folge zu einer verminderten gefäßerweiternden Reaktion und Perfusion führen. Vieles spricht zudem für die Beteiligung von Komponenten der Autoimmunität (z.B. Autoantikörper), die eine Veränderung von EC Funktionen vermitteln könnten.

Eine Infektion mit SARS-CoV-2 kann die Entwicklung von Autoimmun-Phänomenen induzieren. In einigen post-COVID-19 Syndrom (PCS) Patienten wurde das Vorliegen von ME/CFS klinisch nachgewiesen (PCS-ME/CFS). Daneben wurde eine Gruppe von symptomatisch ähnlichen Patienten, die nicht alle ME/CFS-Kriterien erfüllen, identifiziert (PCS). Unsere Forschungsgruppe fand heraus, dass Patienten aus beiden Gruppen an ED leiden. Fraglich ist jedoch weiterhin welche zellulären Mechanismen hierzu beitragen.

Fragestellungen

- Gibt es Auffälligkeiten in bestimmten Serum-Faktoren die im Zusammenhang mit ED stehen?
- Welchen Einfluss haben die Seren von Patienten versus gesunden Kontroll-Probanden auf kultivierte Endothelzellen? Unterscheiden sich die beiden Patientengruppen (PCS & PCS-ME/CFS)?

Forschungsplan/Methoden

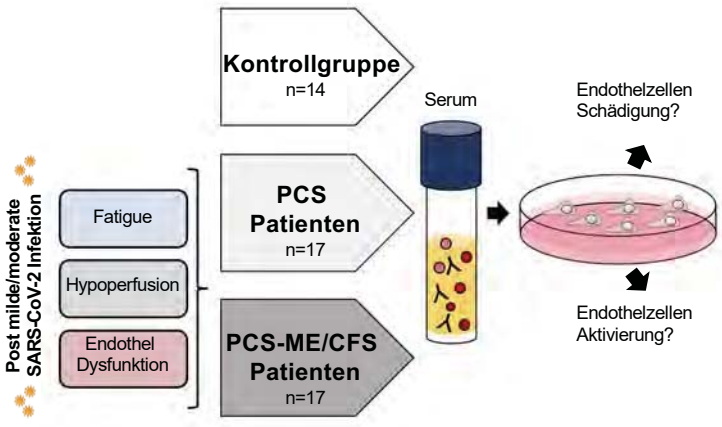


Abb. 1: Studien Design. *Seren von post-COVID-19 Syndrom Patienten mit oder ohne ME/CFS wurden initial auf das Vorliegen und die Quantität an Autoantikörpern und anderer bioaktiver Faktoren analysiert. In weiteren Experimenten wurde der Effekt von Patienten- und Kontroll-Seren auf die Endothelzell-Funktion in Kultur untersucht.*

Ergebnisse und Diskussion

Analyse der Effekte von Patienten- und Kontroll-Seren auf EC hinsichtlich ihrer Oberflächenmarker, der Freisetzung von Molekülen, einer Aktivierung oder Schädigung der Zellen:

- Keine Hinweise auf EC-Schädigung oder Aktivierung durch Patienten-Seren
- Unterschiedliche Qualität und Quantität an freigesetzten Molekülen durch Patienten-Seren beider Kohorten (PCS & PCS-ME/CFS)

→ Auswirkungen auf die Gefäßbildung in der in vitro-Kultur ?

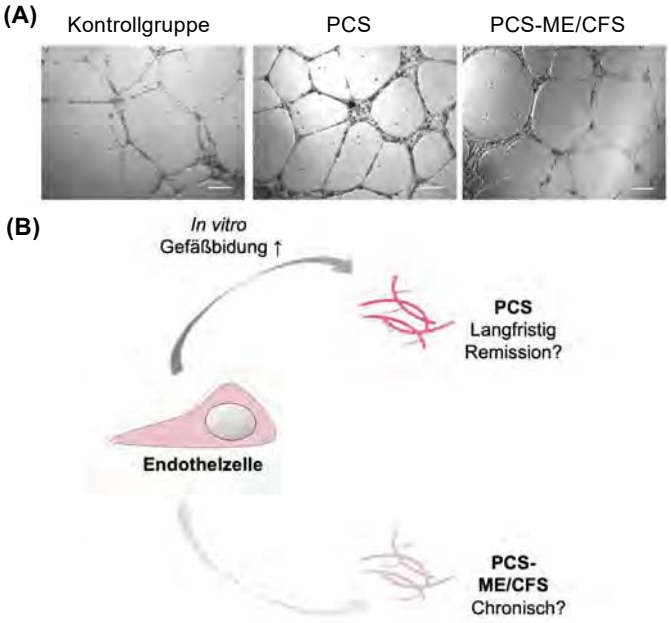
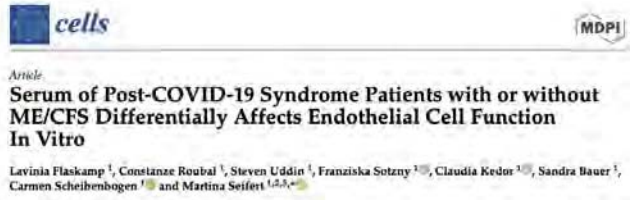


Abb. 2: (A) Exemplarische Mikroskopie Bilder eines Gefäßbildungs-Assays zur Untersuchung der Effekte von Seren aller Kohorten (B) Schematische Darstellung der zentralen Ergebnisse und Hypothese der Studie. *PCS Serum vermittelt eine gesteigerte Bildung von Gefäßen; PCS-ME/CFS Serum hingegen führt zur keiner veränderten Gefäßbildung gegenüber der Kontrollgruppe. Während die Beobachtungen keine kausale Erklärung für ED darstellen, könnten sie Ausdruck einer fehlenden kompensatorischen Gegenregulation in PCS-ME/CFS Patienten sein. Faktoren mit Förderung der Gefäßbildung in PCS Serum könnten der bereits bestehenden ED und Gefäß-Dysfunktion entgegenwirken.*

Für mehr Details, zu diesem LVS-geförderten Projekt ist im Juli 2022 eine wissenschaftliche Studie erschienen:


cells MDPI
Article
Serum of Post-COVID-19 Syndrome Patients with or without ME/CFS Differentially Affects Endothelial Cell Function In Vitro
Lavinia Flaskamp [1], Constanze Roubal [1], Steven Uddin [1], Franziska Sotzny [1], Claudia Kedor [1], Sandra Bauer [1], Carmen Scheibenbogen [1] and Martina Seifert [1,2,3,*]

Betreuung durch Prof. Dr. rer. nat. Martina Seifert
Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen
Kontakt: Lavinia.Flaskamp@med.uni-muenchen.de

© Lavinia Flaskamp / Charité Universitätsmedizin Berlin

Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München

MCFC
MRI Chronische Fatigue Centrum
für junge Menschen

MÜNCHEN KLINIK

ACT-CFS-Pilotstudie

Pilotstudie zur Evaluation einer innovativen Aktivitätsskala für Kinder und Jugendliche mit ME/CFS

Annika Grabbe[1], Ariane Leone[2], Silvia Stojanov[3], Maria Eberhartinger[4], Uta Behrends[5]

[1-5] Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) und München Klinik (MüK)
Kontakt: annika.grabbe@mri.tum.de

Zusammenfassung des Projekts

Myalgische Encephalomyelitis / Chronisches Fatigue-Syndrom (ME/CFS) ist eine komplexe chronische Erkrankung, die sich durch die beiden Leitsymptome Fatigue und post-exertionelle Malaise (PEM) auszeichnet. Sie geht mit einem meist deutlich verringerten Aktivitätsniveau einher, welches zu einer eingeschränkten Teilhabe der Betroffenen in nahezu allen Lebensbereichen führt. Um adäquate Versorgungsstrukturen für pädiatrische Patienten zu implementieren, bedarf es zunächst einer objektiven Einschätzung des Aktivitätsniveaus. Die in diesem Bereich bisher meistgenutzte Skala ist der Bell-Score, der jedoch die mit ME/CFS assoziierten Einschränkungen zu wenig differenziert und bei sehr jungen Betroffenen nicht altersgemäß abbildet. Auch andere Fragebögen zur Einschätzung des Aktivitätsniveaus erfüllen häufig nicht die genannten Kriterien, sind für Kinder und Jugendliche ungeeignet oder wurden noch nicht in Studien untersucht, wie beispielweise die Aktivitätsskala nach Dahl. Am MRI Chronisches Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC) wurde die MCFC-Aktivitätsskala entwickelt, um die Schwere der Beeinträchtigung über fünf Domänen zu erfassen und damit eine möglichst krankheitsspezifische und differenzierte Beurteilung des Aktivitätsniveaus zu ermöglichen. Grundlage der Skala sind verschiedene bereits etablierte Fragebögen, die Module zur Bestimmung des Pflegegrades, die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) und die klinische Erfahrung des MCFC-Teams und ihrer Kooperationspartner. Dieser Fragebogen und die Aktivitätsskala nach Dahl werden aktuell in einer Studie auf Kinder und Jugendliche mit ME/CFS angewandt und die Ergebnisse mit denen des etablierten Bell-Scores verglichen. Ziel ist es, die neue Skala zu validieren und ein geeignetes Scoring-System zu entwickeln.

ME/CFS [1,2,3]

- Komplexe, chronische Erkrankung
- Symptomatik meist durch infektionsähnliches Ereignis getriggert
- ca. 40.000 betroffene Kinder und Jugendliche in Deutschland
- Diagnosestellung anhand international etablierter klinischer Kriterien und nach sorgfältiger Differenzialdiagnostik mit Ausschluss anderer Fatigue-Ursachen

Symptome und Aktivitätsniveau [4,5,6,7]

- Krankhafte Erschöpfung (Fatigue), Belastungsintoleranz mit Zustandsverschlechterung nach Anstrengungen (PEM)
- Weitere: Schmerzen, kognitive Manifestationen, Schlafstörungen etc.
- Viele Betroffene an Haus oder Bett gebunden
- Hohe Fehlzeiten oder auch Arbeits- und Schulunfähigkeit
- In Ruhe typischerweise weniger Symptome als nach Anstrengung; maximales Leistungs- bzw. Aktivitätsniveau nicht konstant, sondern kann von Tag zu Tag / innerhalb eines Tages stark variieren
- Krankheitsverlauf fluktuierend
- Bedarf einfacher Werkzeuge für die Messung des Aktivitätsniveaus im Verlauf

Projektziele

- Erfassung der Beeinträchtigung in jeder der fünf Dimensionen der MCFC-Aktivitätsskala
- Entwicklung eines Scoring-Systems zur differenzierten Erfassung der Gesamtbeeinträchtigung
- Erfassung der Beeinträchtigung mittels Aktivitätsskala nach Dahl
- Vergleich des Gesamt-Scores der MCFC- Aktivitätsskala mit dem Score der Aktivitätsskala nach Dahl und dem Bell-Score
- Vergleich dieser Scores mit den Scores aus anderen Erhebungsbögen, die in der Routine der ME/CFS-Versorgung am MCFC eingesetzt werden (DSQ-PEM, FSS, MBSQ, SF-36)

Studienpopulation

- Alter 12-17 Jahre
- n = 15
- Dringender Verdacht auf ME/CFS oder gesicherte Diagnose ME/CFS (klinische Kriterien gemäß CCC, Rowe und/oder Jason durch MBSQ-Diagnose-algorithmus erfüllt)

Bell CFIDS disability scale (Bell-Score) [8,9]

- Aktueller "Gold-Standard"
- 10 Stufen (0-100), die jeweils das Maß der Einschränkung von Alltagsaktivtäten gebündelt abbilden
- Zu wenig differenzierte Abbildung der mit ME/CFS assoziierten Einschränkungen
- Für sehr junge Betroffene nicht altersgemäß verständliche Sprache
- Der mittlere Bereich bereitet Schwierigkeiten bei der genauen Bewertung

40	Mittelschwere Symptome in Ruhe; mittelschwere bis schwere Symptome bei Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50%-70% der Norm reduziert; unfähig, anstrengende Arbeiten durchzuführen, aber in der Lage, leichte Arbeiten oder Schreibtischarbeit für 3-4 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
30	Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 50% der Norm reduziert; in der Regel ans Haus gefesselt; unfähig, anstrengende Arbeiten durchzuführen, aber in der Lage, leichte Arbeiten oder Schreibtischarbeit für 2-3 Stunden täglich durchzuführen, wobei Ruhepausen benötigt werden.
20	Mittelschwere bis schwere Symptome in Ruhe; schwere Symptome bei jeglicher Belastung oder Aktivität; der funktionelle Zustand ist auf 30%-50% der Norm reduziert; bis auf seltene Ausnahmen unfähig, das Haus zu verlassen; den größten Teil des Tages ans Bett gefesselt; unfähig, sich mehr als eine Stunde am Tag zu konzentrieren.

Aktivitätsskala nach Dahl [10]

- 10 Stufen (0-100), die jeweils das Maß der Einschränkung von Alltagsaktivtäten gebündelt abbilden
- Durch Beispiele des alltäglichen Lebens v.a. für Kinder und Jugendliche verständlich
- Von einer selbst von ME/CFS betroffenen erwachsenen Patientin erstellt
- Fehlende Validierung durch wissenschaftliche Studien
- Auch diese Skala bildet, wie der Bell-Score, das Maß der Einschränkung von verschiedenen Alltagsaktivitäten gebündelt ab und ermöglicht somit keine Differenzierung zwischen verschiedenen Lebensbereichen

40	- Kann 2-3h am Tag aufrecht sein - Brauche genau so viel Ruhepausen wie Aktivität - Brauche 3-4 reguläre Ruhepausen am Tag - Kann eine große Aktivität pro Tag durchführen (kurzer Arztbesuch, 30 min Hausunterricht/Lernen), brauche danach 1-2 Tage Pause für die nächste größere Aktivität - Laufe gewöhnlich mit Gehstützen/Rollstuhl oder Rollator - Kann selten mehr als 50-100m laufen - Bin nicht ans Haus gebunden
30	- Empfinde Hausunterricht als schwierig/unmöglich - Habe oft ein 2-3h Zeitfenster, wo ich mehr machen kann, muss aber trotzdem hauptsächlich liegen und mich ausruhen - Kann manchmal einen kurzen Spaziergang machen - Kann das Haus meistens nicht verlassen
20	- Kann mich nicht länger als eine Stunde insgesamt am Tag konzentrieren, kann aber für 5-10 min am Stück lesen - Kann für eine Stunde aufstehen, aber mich nicht viel hin und her bewegen - Bin für den Hauptteil des Tages an das Bett/Sofa gebunden, kann mich für kurze Zeiträume aufsetzen - Brauche Unterstützung für alle Aktivitäten

MCFC-Aktivitätsskala [11]

- Grundlage der Skala: verschiedene bereits etablierte Fragebögen (u.a Young people's global functional scale), Module zur Bestimmung des Pflegegrades, die internationale Klassifikation der Funktionsfähigkeit, Behinderung und Gesundheit (ICF) und die klinische Erfahrung des MCFC-Teams und ihrer Kooperationspartner
- Erfassung des Aktivitätsniveau anhand von fünf Dimensionen mit je sechs Antwortmöglichkeiten zur Beurteilung der Schwere der Beeinträchtigung
- Die Patient können anhand von lebensnahen Beispielen für jede Dimension auswählen, welches Aktivitätsniveau ihre aktuelle Verfassung zulässt. Zudem werden sie gebeten, jeweils Angaben zu ihrer besten und ihrer schlechtesten Verfassung zu machen.
- Nutzung als interprofessionelles Tool (Ermittlung Hilfsmittel-/ Pflege-/ GdB-Bedarf, Auskunft über Sozialkontakte, Teilhabe Schule etc.)

Angaben zur aktuellen, besten und schlechtesten Verfassung

MCFC-Aktivitätsskala

Bitte kreuze **in jeder Spalte**

- das Kästchen an, das beschreibt, was in Deiner **aktuellen** Verfassung maximal möglich ist.

Selbstversorgung	Körperliche Aktivität	Geistige Aktivität	Soziale Kontakte	Schule/ Ausbildung / Studium / Beruf
Ich kann mein Zimmer selbstständig saubermachen / aufräumen.	Ich kann Sport treiben.	Ich kann problemlos lernen und Aufgaben lösen.	Ich kann in einer Gruppe etwas unternehmen.	Ganztags möglich
Ich kann mich alleine duschen.	Ich kann das Haus verlassen und z.B. Spazieren gehen/ etwas erledigen.	Ich kann wenige Stunden lernen.	Ich kann jemanden besuchen.	Maximal 6 Std/Tag möglich
Ich kann mich alleine anziehen.	Ich kann mich im Haus (ohne Hilfsmittel) umherbewegen.	Ich kann eine Stunde lesen.	Ich kann Besucher empfangen.	Maximal 4 Std/Tag möglich
Ich kann alleine auf die Toilette gehen.	Ich kann mich nur mit Hilfsmitteln (z.B. Rollator/Rollstuhl) fortbewegen.	Ich kann lesen und den Inhalt erinnern.	Ich kann online kommunizieren.	Maximal 2 Std/Tag möglich
Ich kann alleine essen.	Ich kann nur im Bett liegen und die Position wechseln.	Ich kann lesen und den Inhalt verstehen.	Ich kann ein paar Worte sprechen.	Maximal 1 Std/Tag möglich
Nahrungs-/Flüssigkeitsaufnahme nur mit Hilfe möglich.	Ich kann nur im Bett liegen.	Ich kann weniger als 5 Minuten lesen.	Ich kann einfache gesprochene Mitteilungen verstehen.	Keine Teilnahme möglich

Literatur

1. Scheibenbogen C, Wittke H, Hanitsch L, Grabowski P, Behrends U. Chronisches Fatigue Syndrom/CFS. Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Arzteblatt Sachsen. 2019. p. 9:26-30.
2. Scheibenbogen C, Kedor C, Behrends U. Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS). Pathomechanismus, Differentialdiagnose, Therapie. Der Niedergelassene Arzt. 2020. p. 12:71-76.
3. Kraus V, Gerrer K, Behrends U. Das Chronische Fatigue-Syndrom (CFS) bei Kindern und Jugendlichen. 2019. p. 24:4-8.
4. Conroy KE, Islam MF, Jason LA. Evaluating case diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): toward an empirical case definition. Disabil Rehabil. Mar 02 2022:1-8. doi:10.1080/09638288.2022.2043462
5. RowePC,UnderhillRA,FriedmanKJ,etal.MyalgicEncephalomyelitis/ChronicFatigueSyndromeDiagnosis and Management in Young People: A Primer. Front Pediatr. 2017; 5:121. doi:10.3389/fped.2017.00121
6. al. CBJADMKe. Myalgic Encephalimyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. Journal of Chronic Fatigue Syndrome. 2003. p. 11(1):7-115.
7. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. 2015.
8. Bell DSM. The Doctor's Guide to Chronic Fatigue Syndrome. 1995.
9. Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. Front Pediatr. 2019;7:21. doi:10.3389/fped.2019.00021
10. Dahl I. Classic pacing for a better life with ME. LYNGSMYR AS PUBLISHING; 2018.
11. Rowe KS. Appendix 3, Young People's global functional Scale for ME/CFS from Supplement_Data_Sheet_1, Rowe KS. Long Term Follow up of Young People With Chronic Fatigue Syndrome Attending a Pediatric Outpatient Service. Front Pediatr. 2019 Feb 21;7:21.;7doi:doi: 10.3389/fped.2019.00021

© Annika Grabbe / Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum rechts der Isar (MRI) der Technischen Universität München (TUM) und München Klinik (MüK)

Lost Voices Stiftung
HILFE FÜR MENSCHEN MIT ME | CFS

Diese Studie wird durch ein Stipendium der Lost Voices Stiftung gefördert.

HAFFKE ET AL.

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND ALTERED ENDOTHELIAL BIOMARKERS IN PATIENTS WITH POST-COVID-19 SYNDROME AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME (ME/CFS)

erschienen im Journal of Translational Medicine (Springer Nature BMC) am 22.03.2022

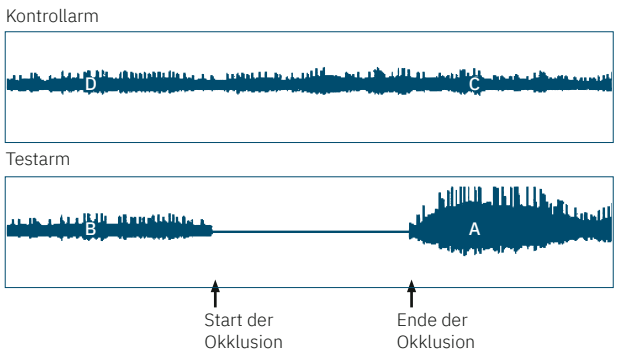
Hintergrund: ME/CFS ist häufig mit viralen Infektionen assoziiert. Bei Patienten, welche unter dieser Erkrankung leiden, liegt zudem Evidenz für eine Endotheliale Dysfunktion (ED) vor. Auch im Rahmen der Erkrankung an COVID-19 ist das Endothel sowohl Ziel- als auch Effektororgan. Einige Patienten entwickeln in Folge der Erkrankung ein Post-COVID Syndrom (PCS), andere das Vollbild von ME/CFS. Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob Unterschiede in der peripheren Endothelfunktion und in den Serumkonzentrationen endothelialer Biomarker zwischen Patienten mit PCS, Patienten mit Post-COVID ME/CFS sowie gesunden Kontrollen (HC) vorliegen.

Methoden: In einer Primärkohorte erfolgte die Messung der peripheren Endothelfunktion sowie der Serumkonzentrationen der endothelialen Biomarker. Eine Validierungskohorte wurde zusätzlich für die Konzentrationsbestimmung der Biomarker genutzt und um eine Gruppe Genesener nach Erkrankung an COVID-19 (PCHC) ergänzt.

Tabelle 1: Aufschlüsselung der Kohorteneinteilung

(A) Primärkohorte	ME/CFS (n = 14)	PCS (n = 16)	HC (n = 15)	
(B) Validierungskohorte	ME/CFS (n = 26)	PCS (n = 30)	HC (n = 50)	PCHC (n = 20)

Die eingeschlossenen Patienten hatten einen milden bis moderaten Verlauf der COVID-19 Erkrankung ohne Hospitalisierung und stellten sich mindestens 12 Wochen später mit anhaltender Erschöpfung sowie Belastungsintoleranz vor. Zur quantitativen Bestimmung der Serumkonzentrationen der endothelialen Biomarker wurden Sandwich-Enzymimmunoassays durchgeführt.
Die Messung der Endothelfunktion erfolgte mittels peripherer, arterieller Tonometrie.



A, C = post-okklusive Phase; B, D = prä-okklusive Phase;

Abbildung 1: Aufzeichnung einer peripheren, arteriellen Tonometrie mit erfolgreicher Induktion einer reaktiven Hyperämie in der post-okklusiven Phase am Testarm (A)

Hauptergebnisse: Es zeigte sich ein signifikant häufigeres Vorliegen einer ED (RHI ≤ 1.67) bei Patienten mit ME/CFS (p = 0.0169) und PCS (p = 0.0434) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen (HC).

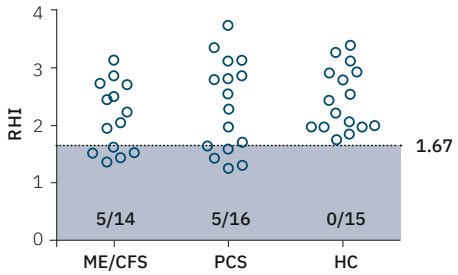


Abbildung 2: RHI-Werte der einzelnen Probanden der Primärkohorte

Bei den Patienten lagen zudem signifikant höhere Serumkonzentrationen des potenten Vasokonstriktors Endothelin-1 (ET-1) im Vergleich zu den gesunden Kontrollgruppen vor.

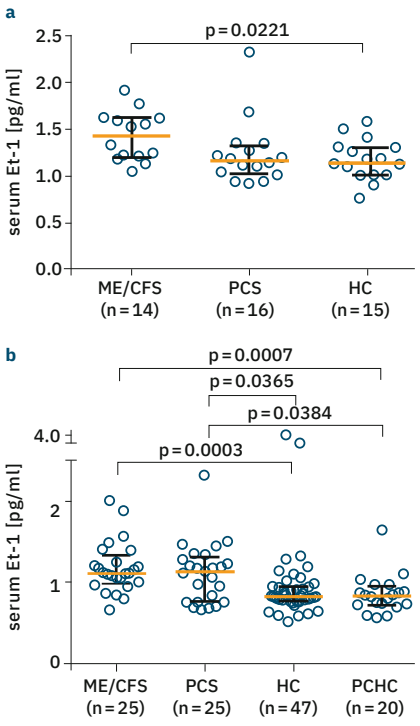


Abbildung 3: Endothelin-1 (ET-1) Serumkonzentrationen (Median, Interquartilsabstand) der einzelnen Probanden der Primärkohorte (a) sowie der Validierungskohorte (b)

Schlussfolgerungen: Die Ergebnisse deuten auf einen dysfunktionalen Zustand des Endothels bei Patienten mit Post-COVID Syndrom und Post-COVID ME/CFS hin. Im Hinblick auf beide Erkrankungsbilder könnte Endothelin-1 zukünftig Potenzial als diagnostischer Biomarker haben. Zur Entwicklung dringend benötigter Therapien sollte das Endothel in den Fokus der Forschung rücken.

© Milan Haffke / Charité Universitätsmedizin Berlin

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin: Eine Kooperation der München Klinik und des Klinikums rechts der Isar der TUM

Deutsches Zentrum für Kinder- & Jugendrheumatologie
Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen
Sozialpädiatrisches Zentrum
Lehrkrankenhaus der LMU München

GaPaMUC-CFS

Evaluation eines innovativen, interdisziplinären, multimodalen, intersektoralen Behandlungskonzepts für Jugendliche und junge Erwachsene mit chronischen Schmerzen im Rahmen eines Myalgische Enzephalomyelitis/ Chronischen Fatigue-Syndroms (ME/CFS)

S. Hubmann[4], M. Steinberger[1], L. Höfel[2], A. Klaumünzer[2,3], A. Aigner[3], J. Paulick[4], A. Grabbe[4], U. Behrends[4], J.-P. Haas[2,3]

1.) Interdisziplinäres Schmerzzentrum, m&i-Fachklinik Enzensberg, 2.) Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, 3.) Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kinderklinik Garmisch-Partenkirchen gGmbH, 4.) MRI Chronisches Fatigue Centrum für junge Menschen (MCFC), Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München (TUM)

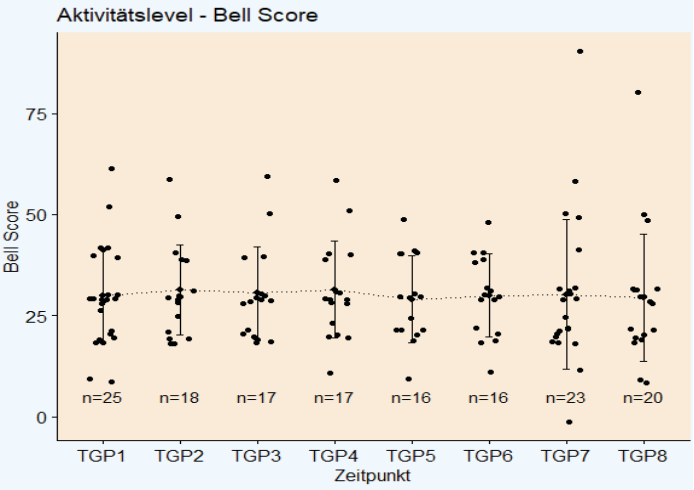
Das Chronische Fatigue Syndrom (Myalgische Enzephalomyelitis, ME/CFS) ist eine komplexe, unzureichend verstandene, chronische Erkrankung. Im Kindes- und Jugendalter geht ME/CFS meist eine akute Infektion voran, überwiegend mit EBV. In Folge einer SARS-CoV2-Infektion werden aktuell ähnliche Symptome beobachtet. Neben den Leitsymptomen krankhafte Erschöpfung (Fatigue) und mind. 14 Stunden persistierende Zustandsverschlechterung nach physischer und psychischer Belastung (post-exertionelle Malaise, PEM) leiden Betroffene häufig unter multilokulären bis generalisierten Schmerzen, die bisher in Studien kaum differenziert untersucht wurden.

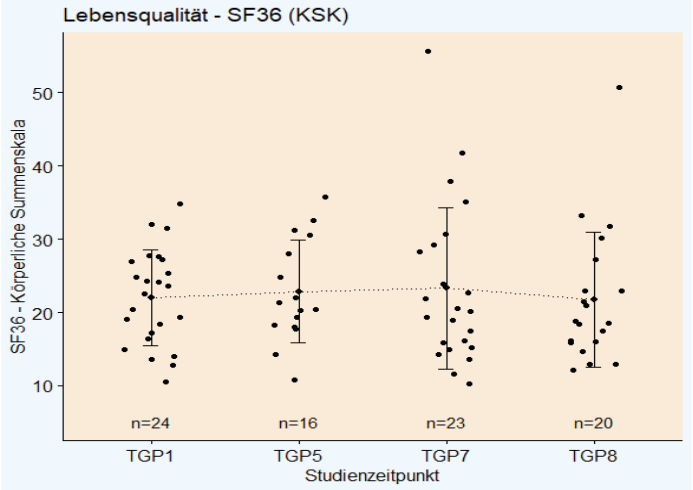
Die Studie „GaPaMUC CFS“ evaluiert als explorative Kohortenstudie klinische Routinedaten eines stationären Therapieprogramms. Studienziel ist die umfassende Charakterisierung der Kohorte im Verlauf. Seit 2019 werden für das Kooperationsprojekt Kleingruppen am MRI Chronisches Fatigue Zentrum (MCFC) sorgfältig vordiagnostiziert und für einen vier- bis fünfwöchigen Aufenthalt im Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen in Garmisch-Partenkirchen rekrutiert. Das eigens entwickelte interdisziplinäre Therapiekonzept macht sich die Expertise beider Teams zunutze und wird in enger Zusammenarbeit weiterentwickelt. Zu Projektbeginn gab es kein adäquat an die Bedürfnisse betroffener Kinder und Jugendliche adaptiertes, stationäres Konzept im deutschsprachigen Raum.

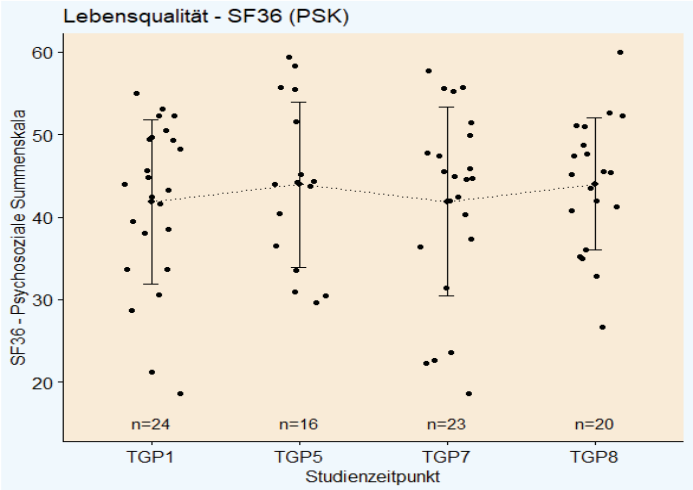
Verschiedene Fragebögen und Funktionstests wurden 2 Wochen vor Projektbeginn (TGP1), wöchentlich (TGP2-5), direkt nach dem Aufenthalt (TGP6), sowie 3 und 6 Monate nach Projektende (TGP7 und 8) eingesetzt, um eine erste Pilotkohorte (n=27, w=25, m=2) und den Therapieverlauf bestmöglich zu charakterisieren.

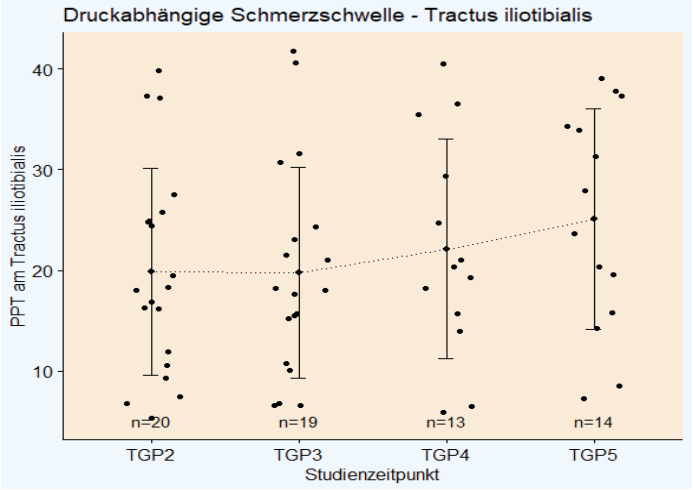
Wichtige Säulen des Konzepts sind die flexible Anpassung von Anwendungs- und Therapiedichte an das aktuelle Energieniveau Betroffener zur bestmöglichen Vorbeugung von Überlastung und der Entwicklung einer PEM, die Möglichkeit, ein interdisziplinäres Therapieangebot durch über ME/CFS geschultes Personal und ohne potentiell anstrengende Anfahrtswege absolvieren zu können, das Erkennen von individuell als nützlich empfundenen Therapieformen zur zukünftigen Integration in den eigenen Alltag und der Peergroup-Effekt durch den Kontakt zu anderen Betroffenen. Nach der Betreuung der ersten Kohorten ergibt sich im Team der Behandelnden zunehmend der Konsens über die Wichtigkeit einer geeigneten Vorauswahl der Betroffenen für stationäre Therapiekonzepte, abhängig von der maximalen Belastbarkeit. Wir erwarten uns von diesem Projekt insgesamt Informationen darüber, welche von ME/CFS Betroffenen wie am Besten von dem hier evaluierten, innovativen, stationären Konzept profitieren können und erkennen einmal mehr die dringende Notwendigkeit ambulant aufsuchender Betreuungsoptionen für sehr schwer und schwerst Betroffene.

Beispiele untersuchter Parameter









© Sarah Hubmann / Charité Universitätsmedizin Berlin

Handgriffkraft als Marker für muskuläre Fatigue und Erschöpfbarkeit bei ME/CFS

B. Jäkel, C. Kedor, P. Grabowski, K. Wittke, S.Thiel, N. Scherbakov, W. Doehner, C. Scheibenbogen, H. Freitag
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie

Einleitung

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom (ME/CFS) ist eine komplexe chronische Erkrankung, die zu schweren Einschränkungen im Alltag führen kann und die bis heute nicht vollständig verstanden ist. Im Vordergrund stehen Fatigue, unverhältnismäßige Erschöpfbarkeit und eine Verschlechterung der Symptome nach Belastung, auch bekannt als Post-Exertional-Malaise (PEM) (1).

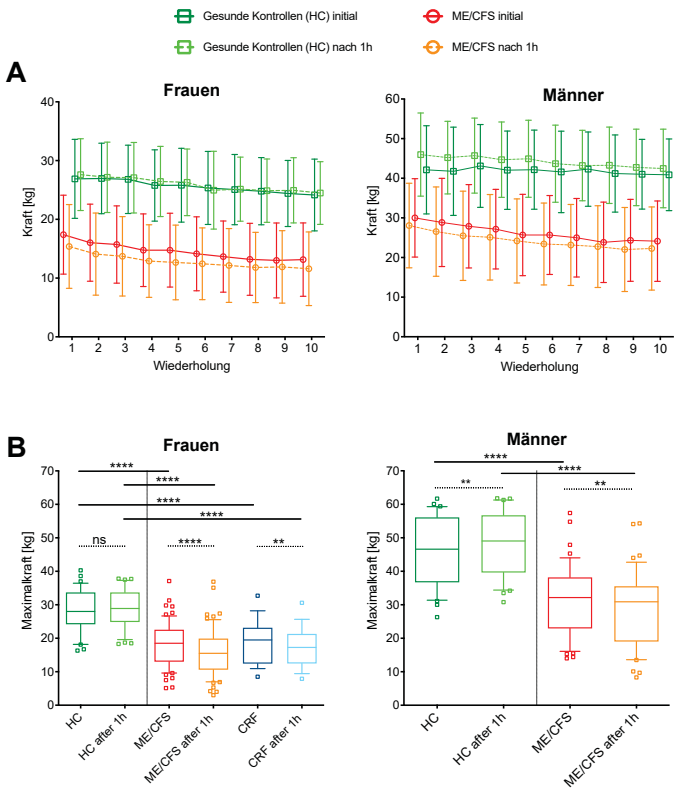
Bis heute ist keine objektive Methode zur Beurteilung von physischer Fatigue etabliert und die Diagnosestellung beruht vor allem auf der klinischen Einschätzung und Fragebögen. Weiterhin werden kardiopulmonale Belastungstests (CPET) durchgeführt, welche jedoch körperlich sehr anstrengend sind und zu einer Symptomverschlechterung im Sinne einer PEM führen können (2).

Die Handgriffkraftmessung ist ein Marker für die Muskelkraft und allgemeine Fitness einer Person (3). In mehreren Studien konnte bereits eine geringere Handgriffkraft bei Menschen mit ME/CFS im Vergleich zu Gesunden festgestellt werden (4-6).

Methoden

In der vorliegenden Studie untersuchten wir die Handgriffkraft von 105 Patient*innen mit **ME/CFS** (61 Frauen, 44 Männer), 18 Patientinnen mit **Tumorfatigue (CRF)**, und 66 **Gesunden Kontrollen (HC**; 36 Frauen, 30 Männer) gemessen. Die Messung erfolgte mit einem elektrischen Dynamometer in 2 Zyklen im Abstand von 1 Stunde mit je 10 Zügen.
Außerdem benutzten wir Fragebögen um die Symptome der Patient*innen zu erfassen und korrelierten diese mit den Ergebnissen der Handgriffkraft.

Ergebnisse



Schlussfolgerungen

- Patient*innen mit ME/CFS weisen eine niedrigere Handgriffkraft auf als Gesunde und zeigen einen stärkeren Kraftabfall und verminderte Erholung während wiederholter Messungen.
- Auch Patientinnen mit Tumorfatigue haben eine geringere Handgriffkraft.
- Die wiederholte Handgriffkraftmessung ist ein einfacher Test um die Schwere der körperlichen Fatigue bei ME/CFS zu erfassen.

Quellen

1. Grabowski P, Scheibenbogen C. 464e Chronisches Fatigue Syndrom. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, et al., editors. Harrisons Innere Medizin. 19. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2016.
2. Hodges LD, Nielsen T, Baken D. Physiological measures in participants with chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis and healthy controls following repeated exercise: a pilot study. Clinical physiology and functional imaging. 2018;38(4):639-44.
3. Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2015;18(5):465-70.
4. Meeus M, Ickmans K, Struyf F, Kos D, Lambrecht L, Willekens B, Cras P, Nijs J. What is in a name? Comparing diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome with or without fibromyalgia. Clinical rheumatology. 2016;35(1):191-203.
5. Nacul LC, Mudie K, Kingdon CC, Clark TG, Lacerda EM. Hand Grip Strength as a Clinical Biomarker for ME/CFS and Disease Severity. Front Neurol. 2018;9:992.
6. Neu D, Mairesse O, Montana X, Gilson M, Corazza F, Lefevre N, Linkowski P, Le Bon O, Verbanck P. Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome. European journal of applied physiology. 2014;114(9):1841-51.
Picture: https://i.ebayimg.com/images/g/OxwAAOSws3dc0pks/s-l640.jpg

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wurden im April 2021 im Journal of Translational Medicine veröffentlicht.
(Jäkel B, Kedor C, Grabowski P, Wittke K, Thiel S, Scherbakov N, Doehner W, Scheibenbogen C, Freitag H. Hand grip strength and fatigability: correlation with clinical parameters and diagnostic suitability in ME/CFS. J Transl Med. 2021 Apr 19;19(1):159. doi: 10.1186/s12967-021-02774-w. PMID: 33874961; PMCID: PMC8056497.)

Kontakt: Bianka Jäkel, Charité Universitätsmedizin Berlin, bianka.jaekel@charite.de

© Bianka Jäkel / Charité Universitätsmedizin Berlin

Nachweis und Wirkung von Serum-Faktoren bei Patienten mit ME/CFS nach COVID-19 auf die Endothelzellfunktion in vitro

Kanchan Dulal
Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunolgie

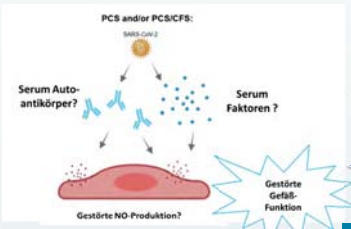
Hintergrund

Bei Post-COVID-19 ME/CFS Patienten konnte eine endotheliale Dysfunktion nachgewiesen werden. Allerdings ist der Mechanismus der dysregulierten Gefäßfunktion noch nicht verstanden.

Erste Untersuchungen konnte Hinweise dafür erbringen, dass möglicherweise Auto-Antikörper gegen Endothelzellen, aber auch andere Faktoren im Serum für die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion bei Post-COVID-19 Patienten ohne (PCS) und mit ME/CFS (PCS/CFS) beteiligt sind.

Auch wurde kürzlich nachgewiesen, dass eine veränderte NO-Produktion durch Endothelzellen eine Rolle bei der endothelialen Dysfunktion spielt.

Fragestellung & Ziele



Verständnis des Pathomechanismus einer gestörten Gefäß-Funktion bei Post-COVID-19 Patienten mit ME/CFS (PCS/CFS)

- Messung der Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion von Endothelzellen nach deren Serum-Behandlung (Patienten und Kontroll-Probanden)
- Ermittlung eines Zusammenhanges zwischen der NO-Produktion und den von Endothelzellen freigesetzten Faktoren, sowie der gestörten Gefäß-Funktion bei Post-COVID Patienten ohne (PCS) und mit ME/CFS (PCS/CFS)

Methoden

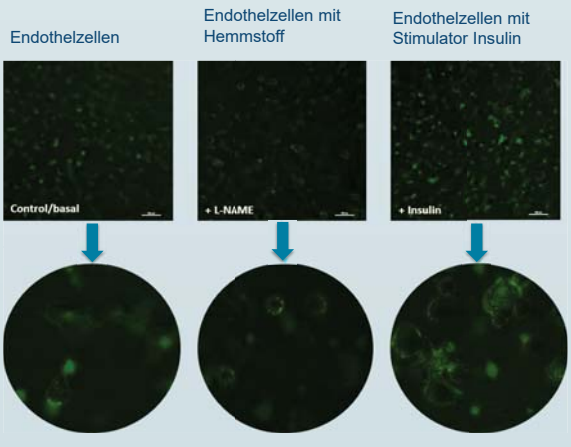
In vitro Testung der Patientenseren an humanen Endothelzellen

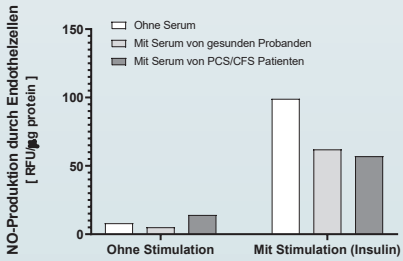
NO-Bestimmung nach Serum-Behandlung der Endothelzellen

Messung von freigesetzten Molekülen nach Serum-Behandlung der Endothelzellen

Ergebnisse

- Die NO-Produktion der Endothelzellen ist über einen grün fluoreszierenden Farbstoff nachweisbar.
- Die Intensität der Fluoreszenz und damit NO-Produktion in den stimulierten Endothelzellen ist höher (rechts) als die der unbehandelten Zellen (links).
- Die Zugabe von Hemmstoffen verringert die NO-Produktion der Endothelzellen und damit die Färbung (Mitte).





- Etablierung der NO-Bestimmung in Endothelzellen nach Inkubation mit Hemmstoff und Stimulatoren und in Gegenwart von Patienten- oder Kontroll-Serum

Ausblick

- NO-Bestimmung in Endothelzellen nach Serum-Behandlung von Post-COVID-19 Kohorten (PCS & PCS/CFS) und gesunden Probanden
- Analyse der Patienten-Seren von zwei Zeitpunkten (6 & 12 Monate)

- Korrelation von NO-Synthese und freigesetzten Endothelzell-Faktoren
- Überprüfung der selektierten Marker für endotheliale Dysfunktion

Betreuung durch Prof. Dr. rer. nat. Martina Seifert
Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppe von Prof. Dr. med. Carmen Scheibenbogen
Kontakt: Kanchan.dulal@charite.de

© Kanchan Dulal / Charité Universitätsmedizin Berlin

MRI Klinikum rechts der Isar

MCFC MRI Centrum für Chronische Fatigue für junge Menschen

TUM Technische Universität München

ERHEBUNG VON BEDÜRFNISSEN UND BEDARFEN VON KINDERN UND JUGENDLICHEN MIT ME/CFS, IHREN FAMILIEN UND IHREN VERSORGER*INNEN IN BAYERN MIT FOKUS AUF DIE BEDARFE UND BEDÜRFNISSE VON ELTERN DER JUNGEN BETROFFENEN

- Alissa Kircher-

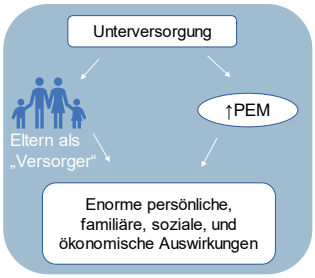
Hintergrund

Epidemiologie ME/CFS
Prävalenz ca. **0,3%**
250.000 Erkrankte
(**40.000** < 18 Jahre)
Altersgipfel **11-19**, 30-39 Jahre[1-6]

Versorgungsstrukturen in Deutschland:

Haus- bzw. Kinderärzte sowie
2 universitäre Anlaufstellen für ME/CFS:
- MCFC der TU München für Kinder und Jugendliche
- Fatigue Centrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin

- Stationäres Pilotprojekt im „Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen"



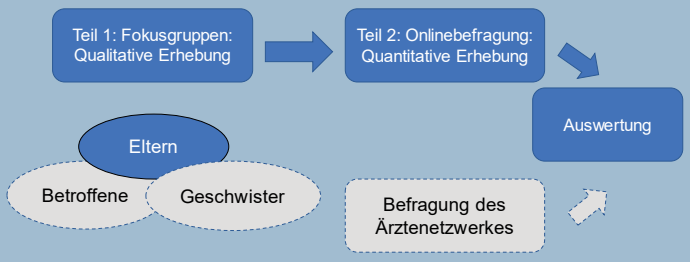
Fragestellung 1:
Was sind die Problemlagen und die daraus resultierenden Schwierigkeiten im Umgang mit der Erkrankung?

Fragestellung 2:
Wie verändern sich die Bedürfnisse im Verlauf der Erkrankung (akute bis chronifizierte Phase)?

Fragestellung 3:
Wie hilfreich erleben die Eltern das soziale Netz sowie die professionelle Unterstützung, wo besteht der größte Mangel?

Fragestellung 4:
Worin besteht der Unterschied zwischen den Bedürfnissen der Eltern von ME/CFS Betroffenen und denen von Eltern anderer chronisch erkrankter Kinder?

Einbettung in das Gesamtprojekt



Blau: Teil des Promotionsvorhabens
Grau: Einbettung in das Gesamtprojekt

Methodik

Bedarfs- und Bedürfniserhebung
- Sequentielles Design -

1. Bedarfs- und Bedürfniserhebung mittels Fokusgruppen

↓

Verdichtung zu Kategorien mittels Inhaltsanalyse nach Mayring

↓

2. Priorisierung und Analyse der Kategorien via Befragung

Aktueller Projektstand: Start der Fokusgruppenbefragung

Welle 1:	Bedürfnisse stellvertretend	Eigene Bedürfnisse
Welle 2:	Eigene Bedürfnisse	Bedürfnisse stellvertretend

Aufbau der Fokusgruppen:
- Moderiert von Moderatorin und Co-Moderatorin mittels Leitfragen und Stimuli
- 4-8 Teilnehmer pro Gruppe
- 2-malige Sitzungen mit einwöchigem Abstand
- Dauer max. 1,5h
- Stand 18.10.22 eine Befragung abgeschlossen, eine weitere ist in Planung

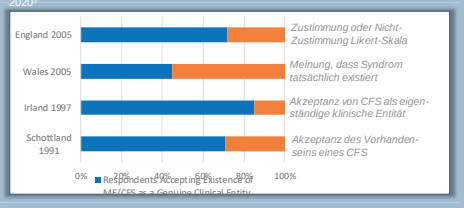
Themengebiet eigene Bedürfnisse:

Auswirkungen auf die Familie Schwerpunkt Kommunikation
- ca. 30 Minuten -

Veränderungen des alltäglichen Familienlebens
- ca. 30 Minuten -

Unterstützungswünsche
- ca. 30 Minuten

Stimulusentwicklung:
Aufbereitung der Ergebnisse von Pheby et al., 2020[7]



Beispiel eines Stimulus:

Diskussion und Ausblick

Ausgangslage:
Die bisherige Versorgung für Patient*innen mit ME/CFS ist nicht ausreichend. Eltern fungieren als primäre Versorger. Die mangelnde Versorgung von ME/CFS Betroffenen hat eine enorme Auswirkung auf die gesamte Familie

→ Bedarfs- und Bedürfniserhebung Mit Fokus aus Eltern in der Funktion als primäre Versorger →

Lösungsvorschlag:
Aufbau einer bedürfnisorientierten Versorgung von ME/CFS Betroffenen basierend auf den Erfahrungen von Eltern in der Funktion als Versorger

Quellenangaben:
[1]Jason, L. A., Katz, B. Z., Sunnquist, M., Torres, C., Cotler, J., & Bhatia, S. (2020, August). The prevalence of pediatric myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome in a community-based sample. In *Child & youth care forum* (Vol. 49, No. 4, pp. 563-579). Springer US.
[2]Rowe, P. C., Underhill, R. A., Friedman, K. J., Gurwitt, A., Medow, M. S., Schwartz, M. S., ... & Rowe, K. S. (2017). Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer. *Frontiers in pediatrics*, *5*, 121.
[3]Lim, E. J., & Son, C. G. (2020). Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of translational medicine*, *18*(1), 1-10.
[4]Kraus V, Gerrer K, Behrends U. Das Chronische Fatigue-Syndrom (CFS) bei Kindern und Jugendlichen. 2019;24:4-8
[5]Scheibenbogen C, Wittke H, Hanitsch L, Grabowski P, Behrends U. Chronisches Fatigue Syndrom / CFS. Praktische Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. Ärzteblatt Sachsen. 2019;9:26-30.
[6]Rowe, K. S. (2019). Long term follow up of young people with chronic fatigue syndrome attending a pediatric outpatient service. *Frontiers in pediatrics*, 21.
[7]Pheby, D. F., Araja, D., Berkis, U., Brenna, E., Cullinan, J., de Korwin, J. D., ... & Wang-Steverding, X. (2020). A literature review of GP knowledge and understanding of ME/CFS: A report from the socioeconomic working group of the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Medicina*, *57*(1), 7.

gefördert durch
Bayerisches Staatsministerium für Gesundheit und Pflege

© Alissa Kircher / MRI Centrum für Chronische Fatigue für junge Menschen

Charakterisierung virus-spezifischer, kreuzreaktiver Antikörpern in Patienten mit postinfektiösen Chronischen Fatigue Syndrom (CFS/ME)

Antonia Nowicki, Friederike Hoheisel, Sandra Bauer, Franziska Sotzny, Carmen Scheibenbogen
Charité- Universitätsmedizin Berlin, Institut für medizinische Immunologie (IMI), Berlin, Deutschland

Hintergrund

Das chronische Fatigue Syndrom (ME/CFS) ist eine häufige, chronische Erkrankung, für die es derzeit weder einen diagnostischen Test noch eine zugelassene Therapie gibt. Interessanterweise härten sich die Hinweise für autoimmune Prozesse bei postinfektiösem ME/CFS [1,2]. ME/CFS beginnt häufig mit einer Infektion, z.B. einer Eppstein-Barr-Virus (EBV)-assoziierten infektiösen Mononukleose [3]. In einer früheren Studie haben wir mit Hilfe eines Peptid Microarrays die EBV-spezifische Antikörper-Antwort in ME/CFS Patienten untersucht und fanden erhöhte Level an Antikörpern gegen verschiedene Sequenzen im Vergleich zu Gesunden [4,5]. Spezifische Antikörper gegen drei Sequenzen in den EBNA4 und -6 Proteinen ließen ein diagnostisches Potential vermuten. Interessanterweise, weisen diese Sequenzen Homologien zu verschiedenen humanen Proteinen auf .

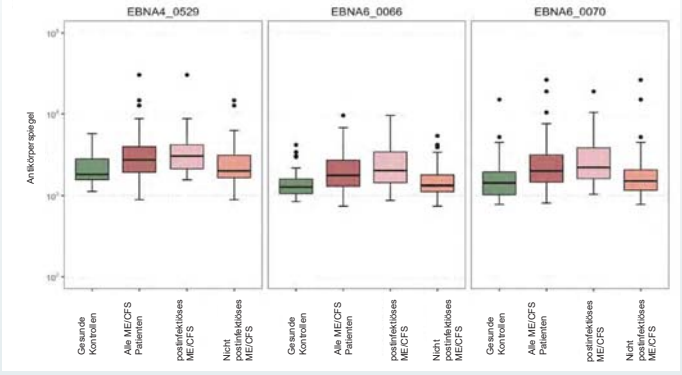


Abb. 1: Statistische Analyse der Antikörperspiegel in Bezug auf EBNA4_0529, EBNA6_0066 und EBNA6_0070, als Boxplots dargestellt (Sepúlveda, Malato et al. 2022)

Ziel der Arbeit

1. Etablierung eines ELISAs (Enzymgekoppelter Immunabsorbtionsassay) zur Messung EBV-spezifischer, kreuzreaktiver Antikörper und beurteilung der diagnostischen Relevanz

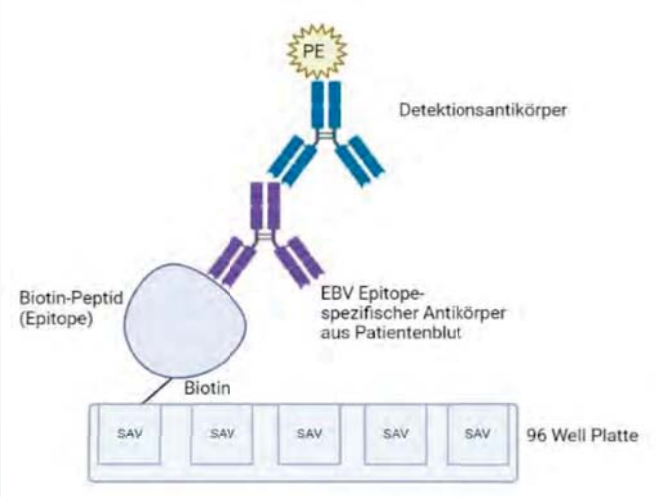


Abb. 2 Prinzip des ELISAs [SAV=Streptavidin]

2. Etablierung einer durchflusszytometrischen Methode zum Nachweis neuer potentieller virus-spezifischer, kreuzreaktiver Antikörper
3. Untersuchung der funktionellen Bedeutung im Rahmen der Arbeit identifizierter kreuzreaktiver Antikörper

Teil eines BMBF-geförderten Verbundprojekts

ImmME Immune Mechanisms of ME

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charakterisierung Virus-spezifische, kreuzreaktive Autoantikörper

Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Charakterisierung der Funktion der Mitochondrien

Universität zu Lübeck
Sekretom- und Transkriptomanalyse Antikörper-induzierter Zellen

Universität Bonn
Analyse der Immunzell Zusammensetzung und Funktion (Einzelzell-RNA-Sequenzierung)

Unser Ziel als interdisziplinäres, koordiniertes **Forschungsnetzwerkes** ist ein besseres Verständnis des **Pathomechanismus von postinfektiösen ME/CFS**. Dieses bildet ferner eine Grundlage für die Entwicklung diagnostischer Marker und therapeutischer Strategien für ME/CFS.

Referenzen: 1. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. Autoimmun Rev. 2018;17(6):601-9.
2. Wirth K, Scheibenbogen C. A Unifying Hypothesis of the Pathophysiology of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): Recognitions from the finding of autoantibodies against ss2-adrenergic receptors. Autoimmun Rev. 2020;19(6):102527.
3. Rasa S, Nora-Krukle Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, et al. Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2018;16(1):268.
4. Loebel M, Eckey M, Sotzny F, Hahn E, Bauer S, Grabowski P, et al. Serological profiling of the EBV immune response in Chronic Fatigue Syndrome using a peptide microarray. PLoS One. 2017;12(6):e0179124.
5. Sepúlveda, N., et al. "Revisiting IgG Antibody Reactivity to Epstein-Barr Virus in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Its Potential Application to Disease Diagnosis.„ (2022) Front Med (Lausanne) 9: 921101.

Institut für medizinische Immunologie (IMI)
AG Prof. Dr. Scheibenbogen
© Antonia Nowicki / Charité Universitätsmedizin Berlin
Kontakt:
antonia.nowicki@charite.de
franziska.sotzny@charite.de

Natriumgehalt der Unterschenkelmuskulatur bei Patientinnen mit ME/CFS

Elisabeth Petter[1,2,3], Carmen Scheibenbogen[1], Peter Linz[4], Christian Stehning[5], Klaus Wirth[6], Titus Kuehne[2,3], Marcus Kelm[2,3,7]

[1] Institute für Medizinische Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow, Berlin, Deutschland
[2] Institut für kardiovaskuläre Computer-assistierte Medizin, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland
[3] Klinik für angeborene Herzfehler, Deutsches Herzzentrum Berlin, Berlin, Deutschland
[4] Institut für Radiologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Uniklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland
[5] Philips Healthcare, Hamburg, Deutschland
[6] Institut für Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie, Goethe-Universität, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main, Deutschland
[7] Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Deutschland

Hintergrund

Muskelschmerzen und muskuläre Erschöpfung zählen zu den Hauptsymptomen bei Myalgischer Enzephalomyelitis/Chronischem Fatigue Syndrom (ME/CFS). Obwohl die Ursachen der neuroimmunologischen Erkrankung noch nicht vollständig geklärt sind, gibt es in zahlreichen Studien Hinweise auf eine Autoantikörper vermittelte Dysregulation des autonomen Nervensystems. Die dadurch entstehende Störung der Gefäßregulation und verminderte Durchblutung kann zu Elektrolytstörungen und folglich einer Natriumüberlastung in der Muskulatur führen (1-4). Das Ziel dieser Studie war, den Natriumgehalt der Unterschenkelmuskulatur bei Patientinnen mit ME/CFS zu messen und diesen mit dem gesunder Kontrollpersonen zu vergleichen.

Methoden

Sechs Patientinnen mit ME/CFS und sechs gesunde Kontrollpersonen desselben Geschlechts (weiblich), Alters (ME/CFS: Mittelwert±SD 30.3±7.6 Jahre, Kontrollen 27,3±4,8 Jahre, p=0,4308) und BMIs (ME/CFS 21,6±4,1 kg/m², Kontrollen 23,4±5,1 kg/m², p=0,5253) unterzogen sich einer **^{23}Natrium-Magnetresonanztomographie des linken Unterschenkels.** Hierbei wurde eine spezielle Natriumspule in einen klinischen 3 Tesla MRT-Scanner eingebracht (5).

Vor und nach der Bildgebung führten alle Probandinnen eine dreiminütige Übung zur Belastung der Unterschenkelmuskulatur durch (6). Die Bildgebung erfolgte vor und über eine Zeitspanne von 40 Minuten nach der Belastung, um den Verlauf des Natriumgehalts zu beobachten.

Mithilfe eines Programms zur medizinischen Bildbetrachtung wurden die Muskeln markiert und nach der Umrechnung der Signalintensitäten in Natriumkonzentrationen der Natriumgehalt der Muskulatur über die Zeit berechnet.

Abbildung 1.

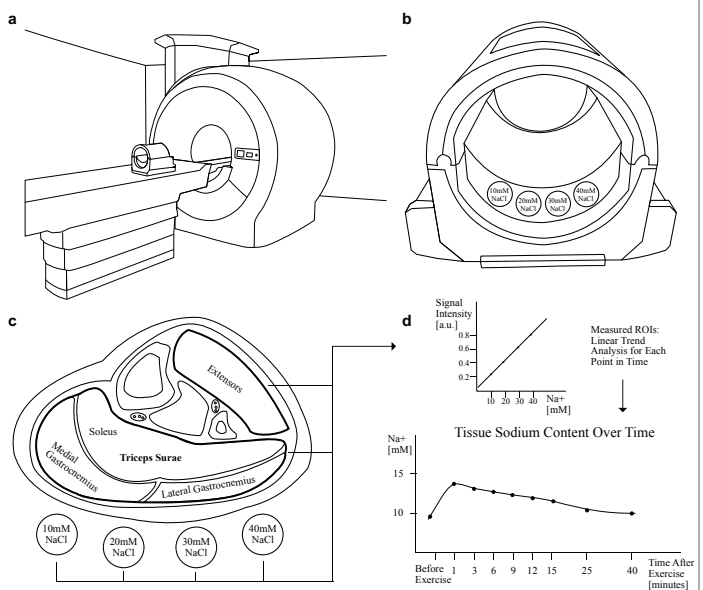


Abb.1. Übersicht der Methoden. (a) Klinische MRT. (b) Natriumspule. (c) Querschnitt der Unterschenkelmuskulatur. (d) Mithilfe einer Trendanalyse wurden die Signalintensitäten in Natriumkonzentrationen umgerechnet und der Natriumgehalt über die Zeit berechnet.

Ergebnisse

Abbildung 2.

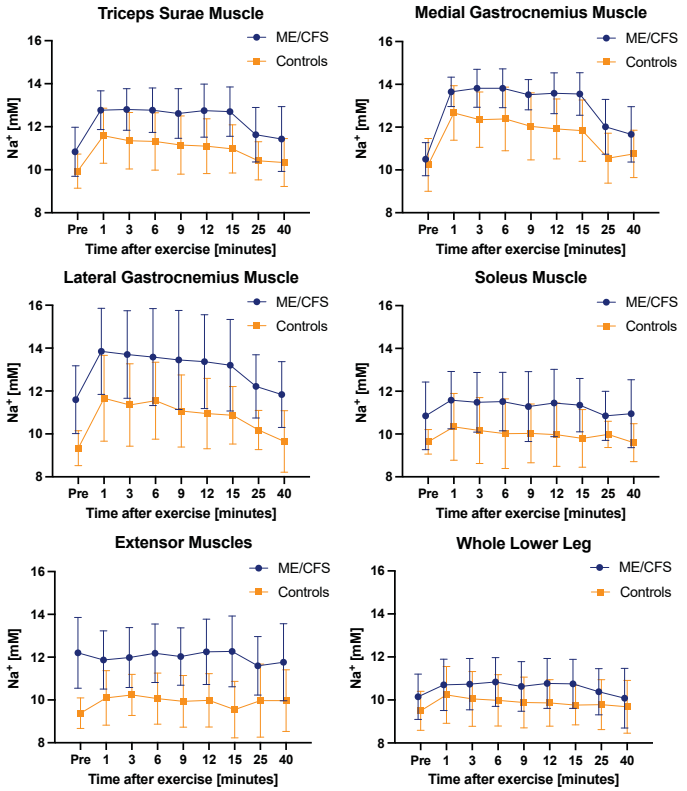


Abb.2. Durchschnittlicher Natriumgehalt der Kompartimente der Unterschenkelmuskulatur. Mittelwert in mM mit Standardabweichung. Verlauf über die Zeit.

Der Natriumgehalt in Ruhe war bei ME/CFS in allen fünf Kompartimenten der Unterschenkelmuskulatur höher als bei den Kontrollen. Der größte Unterschied in Ruhe konnte bei den Streckmuskeln/Extensoren festgestellt werden (Mittelwert ±SD: 12,20±1,66 mM bei ME/CFS vs. 9,38±0,71 mM bei den Kontrollen, p=0,0034, ungepaarter t-Test).

Direkt nach der Belastung der Unterschenkelmuskulatur kam es in beiden Gruppen zu einem Anstieg des Natriumgehalts im Muskelgewebe des Triceps surae, mit einem Anstieg von +30% bei ME/CFS (p=0,0005, gepaarter t-Test) und +24% bei den Kontrollen (p=0,0007, gepaarter t-Test) im medialen Gastrocnemius.

Schlussfolgerung

Der Natriumgehalt der Unterschenkelmuskulatur war bei Patientinnen mit ME/CFS höher als bei gesunden Kontrollpersonen, sowohl in Ruhe, als auch nach Belastung der Muskulatur.

Muskuläre Natriumüberladungen könnten eine Rolle in der Entstehung von Symptomen bei PatientInnen mit ME/CFS spielen und möglicherweise - mit Hilfe weiterer Studien - in Zukunft eine gezielte Therapie ermöglichen.

Quellen

1) Sotzny F, Blanco J, Capelli E, Castro-Marrero J, Steiner S, Murovska M, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome - Evidence for an autoimmune disease. Autoimmunity reviews. 2018;17(6):601-9.
2) Loebel M, Grabowski P, Heidecke H, Bauer S, Hanitsch LG, Wittke K, et al. Antibodies to β adrenergic and muscarinic cholinergic receptors in patients with Chronic Fatigue Syndrome. Brain Behav Immun. 2016;52:32-9
3) Jones DE, Hollingsworth KG, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Abnormalities in pH handling by peripheral muscle and potential regulation by the autonomic nervous system in chronic fatigue syndrome. J Intern Med. 2010;267(4):394-401. .
4) Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2021;19(1):162.
5) Madelin G, Lee JS, Regatte RR, Jerschow A. Sodium MRI: methods and applications. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc. 2014;79:14-47.
6) Hammon M, Grossmann S, Linz P, Kopp C, Dahlmann A, Janka R, et al. 3 Tesla (23)Na magnetic resonance imaging during aerobic and anaerobic exercise. Acad Radiol. 2015;22(9):1181-90.

Kontakt: Elisabeth Petter, Charité Universitätsmedizin Berlin, elisabeth.petter@charite.de

© Elisabeth Petter / Charité Universitätsmedizin Berlin

Autoimmunitäts-Risikovarianten in den Genen *PTPN22* und *CTLA4* sind mit ME/CFS mit infektionsbedingtem Krankheitsausbruch assoziiert

Steiner S[1], Becker SC[1], Hartwig J[1], Sotzny F[1], Lorenz S[1], Bauer S[1], Löbel M[2], Stittrich AB[3,4], Grabowski P[1], Scheibenbogen C[1]

[1]Institute of Medical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität (FU) Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin and Berlin Institute of Health (BIH), Berlin, Germany, [2]Research Center, Carl-Thiem-Klinikum Cottbus GmbH, Cottbus, Germany, [3]BIH Center for Regenerative Therapies, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Germany, [4]Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Hintergrund

Myalgische Enzephalomyelitis/Chronisches Fatigue Syndrom

- Häufigkeit: 0.2-0.3%
- Unbekannte Krankheitsursache
- Keine heilende Behandlung
- 2/3 der Fälle sind weiblich
- Keine Biomarker vorhanden
- Begleiterkrankungen wie Hashimoto-Thyreoiditis, Fibromyalgie, posturales Tachykardiesyndrom
- Höhere Rate an Autoimmunkrankheiten

Abbildung 1: Symptome von ME/CFS

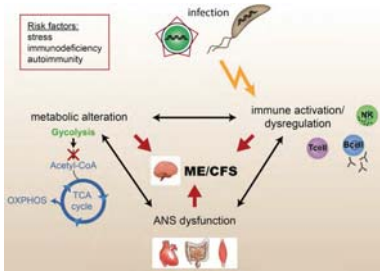


Abbildung 2: Möglicher Krankheitsmechanismus von ME/CFS [1]

- Infektionsbedingte Veränderungen in Untergruppen von Immunzellen
- Erhöhte Autoantikörper
- Veränderungen in Stoffwechselprozessen
- Zusammenhang mit genetischen Sequenzvariationen

Beweise für einen autoimmunen Krankheitsmechanismus bei einer Untergruppe von ME/CFS-Patienten

Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, engl. Single Nucleotide Polymorphism) sind eine Variation eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Doppelstrang. Sie sind geerbte und vererbbare genetische Varianten. Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass SNPs in verschiedenen Genen mit dem Risiko für die Entwicklung von Autoimmunerkrankungen in Verbindung stehen. Hier wird die Häufigkeit vier solcher SNPs (Tabelle 2) bei ME/CFS und gesunden Kontrollen vergleichend analysiert. Da der Ausbruch von ME/CFS bei etwa zwei Dritteln der Patienten durch eine Infektion ausgelöst wird, untersuchten wir auch einen möglichen Zusammenhang mit einem infektionsbedingtem Krankheitsausbruch.

Methodik

Patienten und gesunde Kontrollen

Insgesamt wurden 305 ME/CFS Patienten mit (n=232) und ohne (n=73) infektionsbedingtem Krankheitsbeginn, sowie 201 gesunde Kontrollen in dieser Studie untersucht (Tabelle 1).

Tabelle 1: Eigenschaften der Kohorte

ME/CFS Patienten			
	Alle n = 305	**mit Infektionsbeginn n = 232**	**ohne Infektionsbeginn n = 73**
Alter	44 (18-75)	42 (18-71)	50 (19-75)
Bell Score	30 (10-70)	30 (10-60)	38 (10-70)
Geschlechterverteilung weibl./männl.	205/100	158/74	47/26
Gesunde Kontrollen			
	Alle n = 201		
Alter	29 (19-65)		
Geschlechterverteilung weibl./männl.	103/98		

Alter und Bell Score sind als Median (Bereich) dargestellt.

Untersuchung der Häufigkeit von SNP-Risikovarianten

Die Risikovarianten der ausgewählten SNPs (Tabelle 2), wurden mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) untersucht.

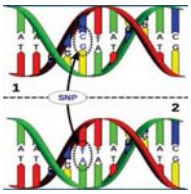


Abbildung 3: Darstellung eines SNPs als Variation eines einzelnen Basenpaares in einem DNA-Doppelstrang.

Statistische Analyse

Die Häufung der SNP-Risikovarianten wurden auf Signifikanz geprüft und die Odds Ratio (OR) berechnet. Die OR gibt an, wie stark ein Risikofaktor mit einer Krankheit zusammenhängt.

Tabelle 2: Untersuchte SNPs, die mit Autoimmunkrankheiten assoziiert sind

SNP	**Gen**	**Erkrankung**
rs2476601 A>G	*PTPN22*	Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Typ-1-Diabetes, Morbus Chron, Myasthenia gravis
rs3087243 G>A	*CTLA4*	Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Typ-1-Diabetes
rs1800629 G>A	*TNF*	Morbus Chron, Morbus Basedow, Multiple Sklerose, Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes,
rs3807306 G>T	*IRF5*	Rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Colitis ulcerosa, Multiple Sklerose

Ergebnisse

- ME/CFS Patienten haben signifikant häufiger die Risikovariante des SNPs in *PTPN22* im Vergleich zu Gesunden (p = 0,033)
- Bei der Unterteilung der Patienten nach der Art des Krankheitsausbruchs beobachteten wir die Anhäufung der Risikovariante nur bei Patienten mit infektionsbedingtem Krankheitsbeginn (OR 1,63; p = 0,016), nicht aber bei Patienten ohne, jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollen
- ME/CFS Patienten haben signifikant häufiger die Risikovariante des SNPs in *CTLA4* im Vergleich zu Gesunden (p = 0,012)
- Auch hier beobachteten wir die Häufung der Risikovariante nur bei Patienten mit infektionsbedingtem Krankheitsbeginn (OR = 1,53; p = 0,001), nicht aber bei denen ohne, jeweils im Vergleich zu gesunden Kontrollen
- Weiterhin fanden wir signifikante Unterschiede in der Genotypverteilung für die SNPs in *CTLA4* und *PTPN22* (Abbildung 4) zwischen ME/CFS-Patienten mit infektionsbedingtem Krankheitsbeginn und gesunden Kontrollen (*CTLA4*: p = 0,0061, *PTPN22*: p = 0,026)
- Es wurde keine Assoziation mit den Risikovarianten der SNPs in *IRF5* und *TNF* bei ME/CFS-Patienten gefunden

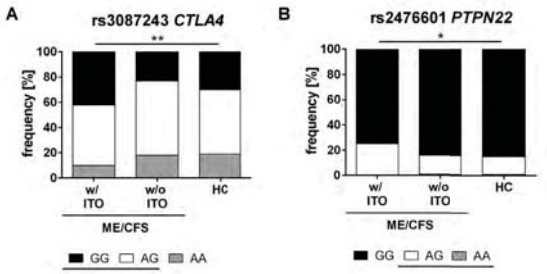


Abbildung 4: Genotypverteilung der *CTLA4*- und *PTPN22*-SNPs in der Kohorte. Verteilung der Genotypen der SNPs in *CTLA4* (A) und *PTPN22* (B) bei ME/CFS-Patienten mit (n=232) und ohne (n=73) infektionsbedingten Krankheitsausbruch, sowie gesunden Kontrollen (n=201). Die Risikovarianten sind unterstrichen. HC = gesunde Kontrolle, w/ ITO = mit infektionsbedingtem Krankheitsausbruch, w/o ITO = ohne infektionsbedingtem Krankheitsausbruch. [2]

Schlussfolgerungen

- ✓ Die Risikovarianten der SNPs in *PTPN22* und *CTLA4* erhöhen das Risiko an ME/CFS zu erkranken
- ✓ Die Risikovariante in *PTPN22* erhöht die Wahrscheinlichkeit um das 1,6-fache, die in *CTLA4* um das 1,5-fache für infektionsbedingtes ME/CFS
- ✓ Die Ergebnisse liefern einen Beweis für eine genetische Veranlagung von infektionsbedingtem ME/CFS und deuten auf eine Rolle autoreaktiver Immunzellen in diesem Kranskeitsmechanismus hin

Referenzen:

[1] Sotzny, F. *et al.* (2018). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome – Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 17(6), 601-609.

[2] Steiner S *et al.* (2020). Autoimmunity-Related Risk Variants in PTPN22 and CTLA4 Are Associated With ME/CFS With Infectious Onset. *Front Immunol*., 11:578.

© Sophie Steiner / Charité Universitätsmedizin Berlin

Lost Voices Stiftung

WEIDENHAMMER ZÖBELE STIFTUNG