Zentralinstitut
für Seelische
Gesundheit

SLEEP-NEURO-PATH

Beitrag schlafbezogener Biomarker zur Pathophysiologie von ME/CFS

Claudia Schilling, Mannheim

3. ME/CFS-Symposium, Berlin, 13.05.2025

Warum Schlaf ?

Schlaf dient wichtigen Funktionen für ...

- Regeneration
- Kognitive und emotionale Funktionen
- Immunologisches Gleichgewicht

Und: Schlaf als **“Fenster” zur Gehirnfunktion:**

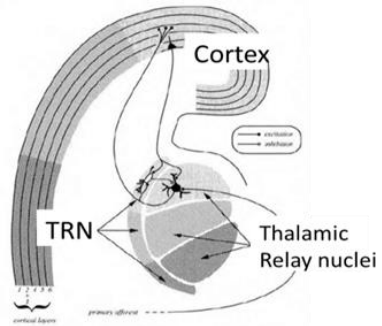
-> **Thalamo-kortikales Netzwerk**

Im Schlaf:

- Schlaf-Stabilisierung
- Gedächtnis-Konsolidierung

Im Wachen:

- Verarbeitung sensorischer Reize



Zentralnervöse ME/CFS - Symptome

Schlafstörungen

Kognitive Störungen

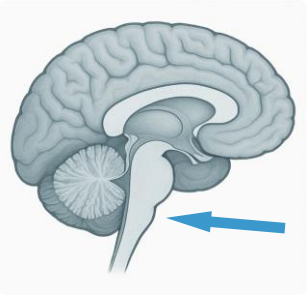
Sympatho-vagale Dysbalance

Arousal-Störung

Hypersensitivität gegenüber sensorischen Reizen

-> **Hirnstamm**

- Schlafbezogene Atmungsstörungen
- Kontrolle autonomes Nervensystem
- Arousal-Regulation



Rolle von vorbestehender Schlafstörung als Prädiktor für Post-COVID Fall-Status

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit
Landesstiftung des öffentlichen Rechts

Variable	Case definition (1, 0.5, 0) ($N = 9464$) SE	χ^2	p	Effect size
Demographic variables and lifestyle factors				
Age	−0.0061	0.2	0.6268	0.009
Gender (female vs. male)	0.1092	87.1	<0.0001	0.193
Level of education	−0.0788	45.9	<0.0001	0.140
Country of birth (Germany vs. other)	−0.0013	0.0	0.9043	0.002
Body mass index	0.0712	34.1	<0.0001	0.120
Smoking (current/former vs. never)	0.0703	39.5	<0.0001	0.130
Acute infection-related factors				
Time of infection (0 = October 2020 to 6 = April 2021)	0.0091	0.7	0.4058	0.017
Medical treatment during acute infection	0.2767	522.5	<0.0001	0.484
Inpatient treatment during acute infection	0.0201	2.2	0.1347	0.031
Intensive care unit treatment	0.0073	0.3	0.5762	0.011
Pre-existing health problems				
Pre-existing sleep problems	0.1310	123.9	<0.0001	0.230
Pre-existing conditions				
Injuries due to accidents	0.0051	0.2	0.6485	0.009
Musculoskeletal disorders	0.0782	44.1	<0.0001	0.137
Cardiovascular disorders	0.0489	16.9	<0.0001	0.085
Respiratory diseases	0.0550	23.9	<0.0001	0.101
Mental disorders	0.0640	29.8	<0.0001	0.112
Neurological or sensory disorders	0.0359	10.0	0.0016	0.065
Illnesses related to the digestive system	0.0340	9.1	0.0025	0.062
Diseases of the urogenital tract	0.0076	0.5	0.4957	0.014
Dermatological diseases	0.0032	0.1	0.7780	0.006
Cancer	0.0077	0.5	0.4829	0.014
Metabolic disorders	0.0119	1.0	0.3092	0.021
Blood-related disorders (e.g., anaemia)	0.0252	5.2	0.0224	0.047
Hereditary diseases	0.0124	1.2	0.2646	0.023

EPILOC-Studie (n=11.720):

Adjustierte odds-ratio für vorbestehende Schlafstörung: **2.7** (95% Konfidenzintervall 2.27 to 3.24)

Ordinale Regression für Fall-Status:

- Stärkster Prädiktor: Medizinische Behandlung während Akutinfektion (Proxy für Akut-Krankheitsschwere)
- Zweitstärkster Prädiktor: vorbestehende Schlafstörung
- Effektstärke größer als Beitrag aller anderer vorbestehender medizinischer Probleme, Alter, Geschlecht und BMI, Lifestyle-Faktoren

-> Auch Rolle von Schlafstörung für Aufrechterhaltung der Erkrankung ?

Schilling et al., J Sleep Res 2023:e13949

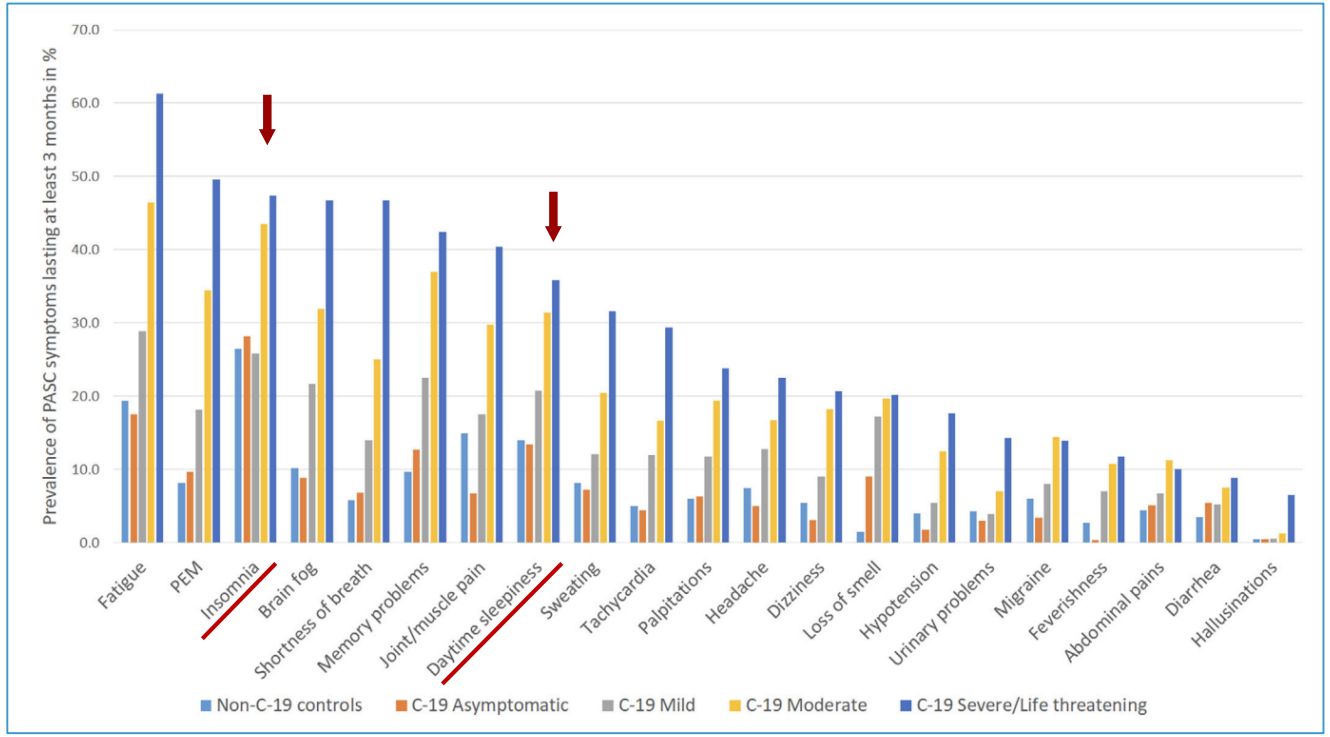
Schlafstörungen bei Post-COVID-Syndrom

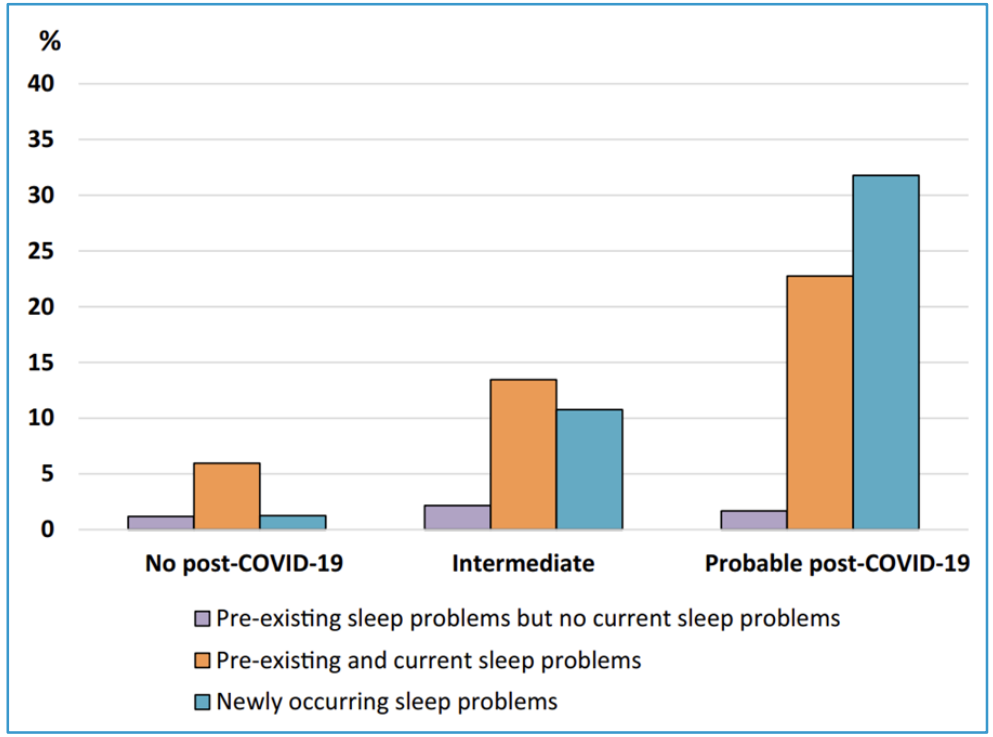
International COVID sleep study (ICOSS-II):
Fragebogen-Prävalenzstudie
n = **2.705 SARS-CoV2-Infizierte** (10.923 nicht-Infizierte Kontrollen)

- Insomnie insg. (neu + fortbest.) 47,5 %
- Excessive Tagesschläfrigkeit 35,8%

EPILOC - Studie:
Fragebogen-Prävalenzstudie
n = **11.720 SARS-CoV2-Infizierte** (26,5 % erfüllen Post-COVID-Surrogat-Kriterien)

- Schlafstörungen insg. (neu + fortbest.) 54,6 %
- überwiegend neu aufgetreten





Merikanto et al., J Sleep Res. 2022; e13754

Schilling et al., J Sleep Res. 2023;e13949

Schlafveränderungen bei ME/CFS

Meta-Analysis zu objektiv gemessenen (PSG / Aktimetrie) Schlafveränderungen bei ME/CFS

- 20 Studien bei Erwachsene (n= 801; 426 Pat. mit ME/CFS, 375 Kontrollen), überwiegend PSG, 2 home PSG, wenige Aktimetrie
- 4 Studien bei Jugendlichen (n=477: 242 Pat. mit ME/CFS, 235 Kontrollen)

Objective sleep measures in chronic fatigue syndrome patients: A systematic review and meta-analysis

Abdalla Z. Mohamed [a,*], Thu Andersen [a], Sanja Radovic [a], Peter Del Fante [a], Richard Kwiatek [a], Vince Calhoun [b], Sandeep Bhuta [c], Daniel F. Hermens [a], Jim Lagopoulos [a], Zack Y. Shan [a]

[a] Thompson Institute, University of the Sunshine Coast, 12 Innovation Parkway, Birtinya, QLD, 4575, Australia
[b] Tri-institutional Center for Translational Research in Neuroimaging and Data Science (TReNDS), Georgia State University, Georgia Institute of Technology, Emory University, 55 Park Pl NE, 18th Floor, Atlanta, GA, 30303, USA
[c] Medical Imaging Department, Gold Coast University Hospital, Parklands, QLD, 4215, Australia

Systematic Review

Systematic Review of Sleep Characteristics in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome

Rebekah Maksoud [1,2,*], Natalie Eaton-Fitch [1,2,3], Michael Matula [1,2], Hélène Cabanas [1,2], Donald Staines [1,2] and Sonya Marshall-Gradisnik [1,2]

Befunde:

- Längere Bettzeit
- Inkonsistente Befunde bzgl. Gesamtschlafdauer (↑/ ↔)
- Längere Einschlaflatenz
- Längere WASO (Wachphasen nach Schlafbeginn)
- Reduzierte Schlafeffizienz
- Tagschlaftest: ↓ Einschlaflatenz in 1/4 Studien

- ↓ N2 Schlaf
- ↑ Tiefschlaf in 2/12 Studien, aber auch ↓ Delta-Power in 1 Studie, ↓ HRV im Tiefschlaf
- ↑ REM-Latenz, Assoziation mit Brain fog und kognitiven Störungen
- Konsistente Befunde zu ↑ Anzahl Arousals im Schlaf
- Inkonsistente Befunde bzgl. Atmungsstörungen (5 Studien negativ, 3 Studien positiv)

- Datenlage eingeschränkt durch heterogene Einschlusskriterien (ME/CFS-Diagnose, komorbide/vorbestehende Schlafstörungen), kleine Fallzahlen, Confounders (Medikation, first-night-Effekt), nicht–replizierte Befunde

Mohamed et al., Sleep Medicine Reviews 2023; Maksoud et al., Healthcare 2021

Schlaf-Pathologie bei Post-COVID

Polysomnographie-Studie (2 Nächte, mit MSLT) bei 44 Patienten mit PCS und 28 gesunden Kontrollen

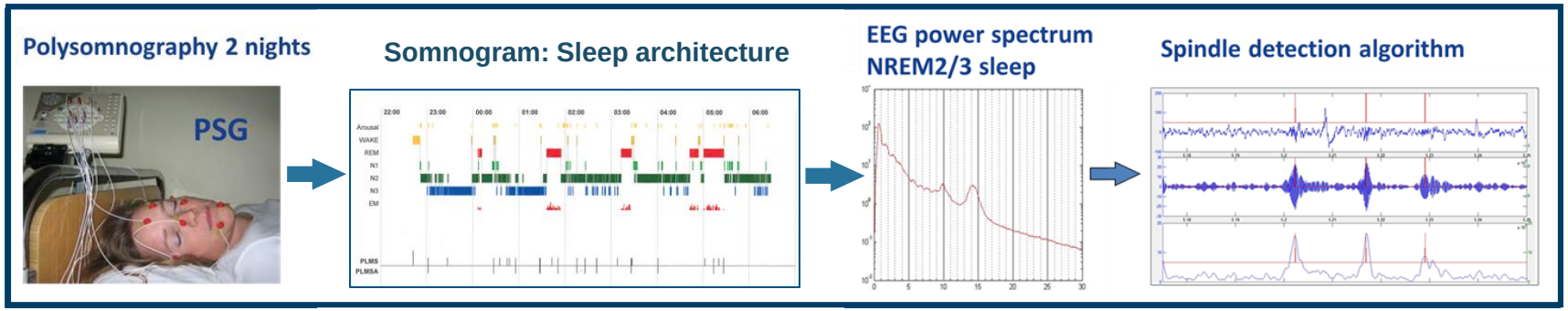
Einschlusskriterien (zusätzlich zu Post-COVID-Syndrom)

- Keine vorbestehenden Schlafbeschwerden oder Schlafdiagnosen
- Keine Psychopharmakotherapie

	PCS all (n=44)	Healthy controls (n=28)
Demographics		
Age (years)	42.23 ± 13.63	38.68 ± 17.00
Female, N (%)	30 (68.2)	19 (67.9)
University entrance qualification, N (%)	26 (59.1)	25 (89.3)
Current smoker, N (%)	3 (6.8)	1 (3.6)
BMI (kg/m^2)	25.60 ± 5.71	23.30 ± 4.02
Clinical characteristics		
Mild acute disease severity, N (%)	40 (90.9)	28 (100)
Time since infection (months)	14.80 ± 6.08	12.29 ± 6.33
Bell score	55 ± 13.78	n.a.
ME/CFS criteria positive, N (%)	19 (43.18)	n.a.
Comorbid depression, N (%)	6 (16.7)	n.a.

Diagnose-Spektrum:

- Ca. 1/3 Insomnie
- Ca. 1/3 OSAS
- Mehr Hypersomnien als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten



Schlafspindeln:

- Oszillatorische EEG-Aktivität charakteristisch für Schlafstadium N2
- Korrelat der Funktion des thalamo-kortikalen Netzwerks

Ergebnisse Schlafmikroarchitektur

Subgruppe: Nur Patienten ohne Schlafveränderungen durch schlafbezogene Atmungsstörungen oder Restless legs-Syndrom / periodische Beinbewegungen im Schlaf

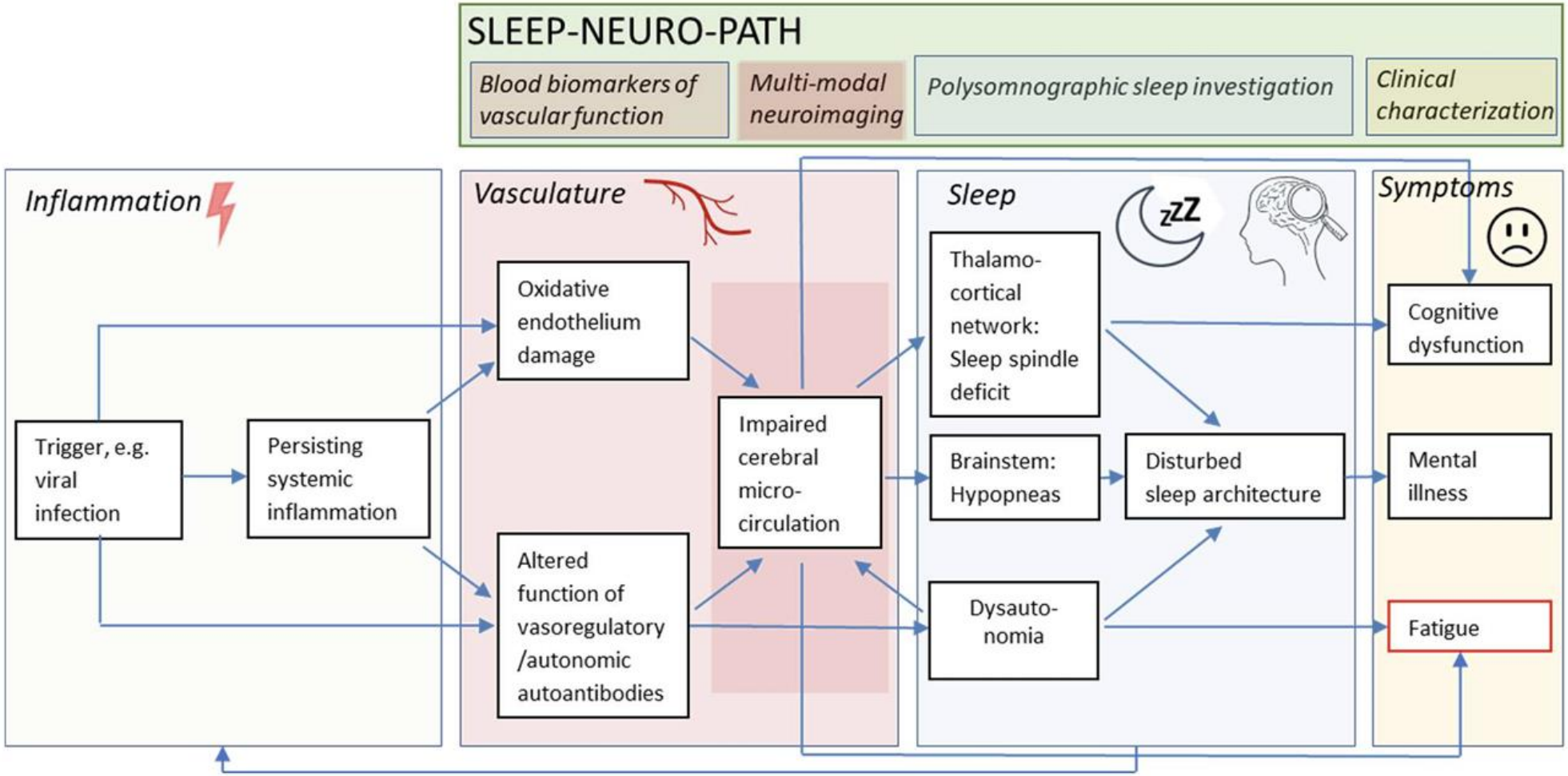
- Defizit an Schlafspindeln bei Patienten mit PCS gegenüber gesunden Kontrollen
- Korrelation mit kognitiven Defiziten

- Assoziation des Spindeldefizits mit Serum-Marker für oxidativen Stress

- Kein Gruppenunterschied bzgl. des ACE2-Autoantikörper-Titers zwischen Post-COVID und Kontrollen
- Aber: Höhere ACE2-AAK-Titer korrelieren bei Post-COVID-Patienten mit reduzierten Spindeln

Ellenberger et al., in preparation
Graf et al., in preparation

SLEEP-NEURO-PATH: Beitrag schlafbezogener Biomarker zur Pathophysiologie von ME/CFS - Zusammenhang zwischen neuronaler Funktion und Gefäßpathologie



SLEEP-NEURO-PATH: Hypothesen

1) Reduzierte Schlafspindeldichte, schlafbezogene Atmungsstörungen und Dysautonomie sind neurophysiologische Biomarker für eine Dysfunktion des zentralen Nervensystems bei ME/CFS

2) Neurophysiologische Befunde und kognitive Dysfunktion gehen mit Bildgebungs-Korrelaten vaskulärer Pathologie und gestörtem Hirn-Energiestoffwechsel einher.

3) Die Interaktion von vasoregulatorischen und GPCR-Autoantikörpern mit endothelialer Dysfunktion und/oder Gewebehypoxie ist assoziiert mit schlafbezogenen neurophysiologischen Korrelaten beeinträchtigter Gehirnfunktion

4) Longitudinal (1-Jahres-Verlauf): Klinisch bedeutsame Veränderungen der ZNS-Funktion (Kognition, Müdigkeit) spiegeln sich in Veränderungen der vaskulären, neurophysiologischen und Bildgebungsbefunde wider.

SLEEP-NEURO-PATH – Work packages

	Teilprojekt	PI, Institution	
WP 1	***Schlafphysiologie als Fenster zur Hirnfunktion***	Prof. Dr. Robert Göder, Kiel Dr. Claudia Schilling, Mannheim Dr. Cordula Koerner-Rettberg, Wesel Dr. Insa Wolf, Fraunhofer, Oldenburg	Charakterisierung schlafbezogener Phänotypen: Schlafspindeln, Dysautonomie und schlafbezogene Atmungsstörungen, mobile PSG
WP 2	***Digitale kognitive Testung sowie Serum- und genetische Marker für vaskuläre Pathologie bei ME/CFS***	Prof. Dr. Walter Maetzler, Kiel Prof. Dr. Jan Heyckendorf, Kiel PD Dr. Stephanie Witt, Mannheim	Kognitive Störungen als klinisch relevanter Outcome-Parameter, Biomarker-Analysen einschl. genetischer Risikoarchitektur (PRS)
WP 3	***Strukturelle und funktionelle MR-Bildgebung bei 3 T und metabolische (31P-MRSI) bei 7T***	Prof. Dr. Gabriele Ende, Mannheim	Untersuchung von zerebralem Zellenergiestoffwechsel (7T) und Blutfluss (3T)
WP 4	***Multimodale Datenintegration and maschinelles Lernen***	Prof. Dr. Emanuel Schwarz, Mannheim	Identifikation funktionell relevanter Abhängigkeiten zwischen neurophysiologischen und neurobiologischen Merkmalen und von Patientenuntergruppen mit abweichenden multimodalen Profilen
	Koordination	Dr. Claudia Schilling, Mannheim	

Ziele: Ein besseren Verständnis

- der biologischen Mechanismen hinter den Schlafveränderungen bei ME/CFS
- ihrer Beziehung zu wichtigen Symptomen im Zusammenhang mit ZNS-Dysfunktion
- und ihrem Zusammenhang mit zerebraler mikrovaskulärer Dysfunktion

Patientengruppen und Untersuchungsprogramm

TeilnehmerInnen: 75 Patienten mit ME/CFS (Kanadische Kriterien) und 75 gesunde Kontrollprobanden

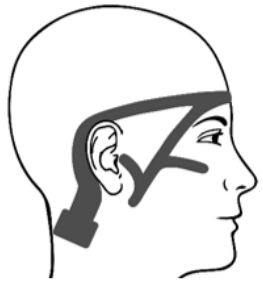
Erwachsene mit ME/CFS
Alter > 18 J.
Keine Psychopharmaka (oder pausiert)
N = 50

Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel

Zentralinstitut für Seelische Gesundheit, Mannheim

Schwer-betroffene Jugendliche mit ME/CFS
-> Vorteil: Kaum ME/CFS-unabhängige vaskuläre Krankheitslast
Alter 12-17 J.
Keine Psychopharmaka (oder pausiert)
N=25

Marien-Hospital Wesel
Kinderklinik



© Fraunhofer IDMT/Anika Bödecker

Leicht applizierbares Elektrodengrid für mobile Schlaf-Messung mit guter räumlicher Auflösung

Fraunhofer Institute for Digital Media Technology IDMT, Group Mobile Neurotechnologies

- Klinische Charakterisierung einschl. Handkraft, Stehtest, Fragebögen
- Schlaf: Polysomnographie; bei Jugendlichen-Kohorte Verlaufsuntersuchung mit mobiler Messtechnik zu Hause
- Bildgebung: Hirnenergiestoffwechsel (31P-MRS, 7T) und Blutfluss (ASL, 3T)
- Kognitive Testung (digital, auch von zu Hause aus möglich)
- Blut-Marker für Endothelpathologie und Gewebehypoxie, GPCR-Autoantikörper, polygene Risikoarchitektur für Gefäß-Erkrankungen

Alle Patienten:
Verlaufsuntersuchung nach einem Jahr

Danke !

Central Institute of Mental Health, Mannheim
Department of Psychiatry and Psychotherapy, Sleep Laboratory
Marco Graf
Department of Neuroimaging
Apl. Prof. Dr. Gabriele Ende
Dr. Wolfgang Weber-Fahr
Markus Sack
Neha Vats
Hector Institute for Artificial Intelligence in Psychiatry
Prof. Emanuel Schwarz
Johannes Nitsche
Department of Genetic Epidemiology in Psychiatry
PD Dr. Stephanie Witt
Dr. Helene Dukal

Marien-Hospital Wesel
Department of Pediatrics and Adolescent Medicine
Dr. Cordula Koerner-Rettberg

CellTrend
Dr. Harald Heidecke
Prof. Dr. Kai Schulze-Forster

University Hospital Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Department of Psychiatry and Psychotherapy, Sleep Laboratory
Prof. Dr. Robert Göder
Anjuli Ahlf-Scheffler
Julia Lechinger
Department of Neurology
Prof. Dr. Walter Maetzler
Corina Maetzler
Department of Radiology
Dr. Sönke Peters
Department of Internal Medicine I
Prof. Dr. Jan Heyckendorf
Prof. Dr. Thomas Bahmer

Fraunhofer Institute for Digital Media Technology IDMT
Group Mobile Neurotechnologies, Oldenburg
Dr. Insa Wolf
Dr. Axel Winneke
Dr. Wiebke Pätzold
Arne Pelzer

Dank den vielen an den Studien teilnehmenden Patientinnen und Patienten, ohne die diese Vorhaben nicht möglich wären, und die diese mit ihren Erfahrungen stimulieren.

Vielen Dank dem BMBF (BMFTR) für das Funding!