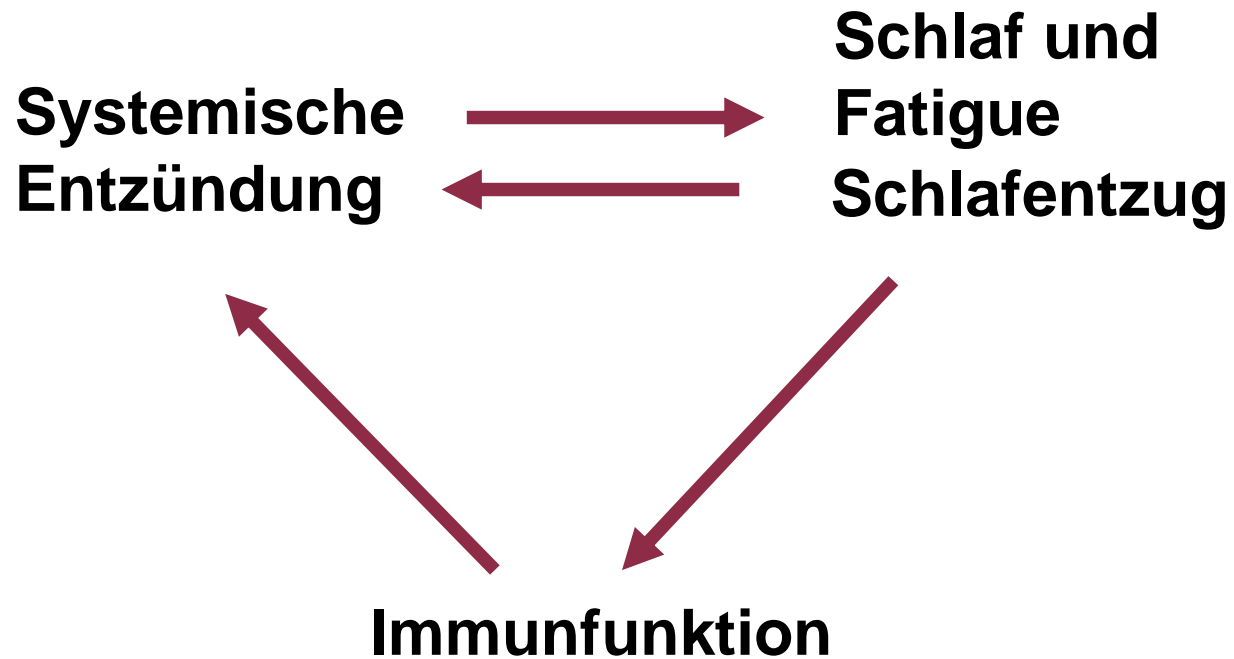


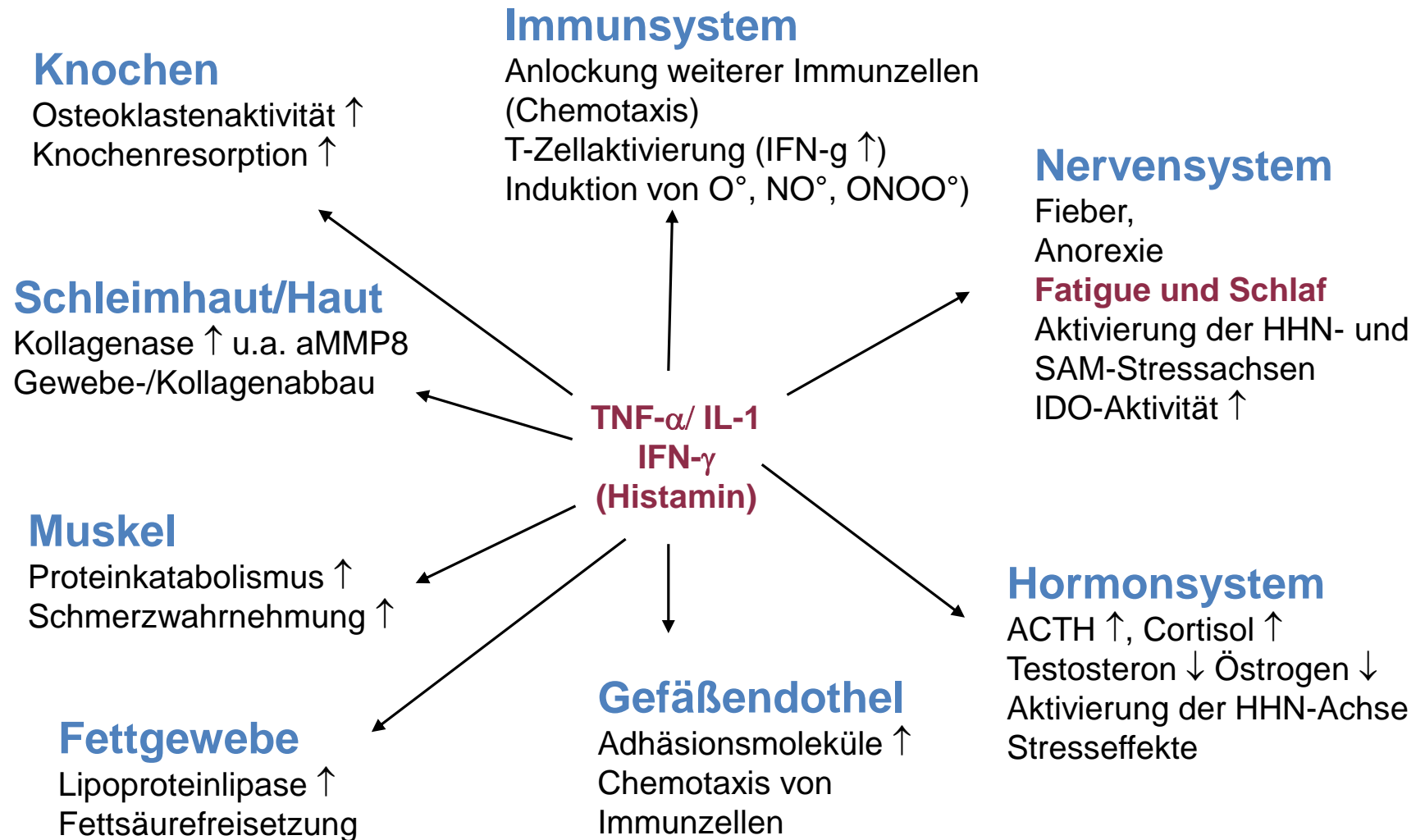
# Die Rolle des Immunsystems bei Schlafstörungen und Fatigue

**Dr. med. Volker von Baehr**

IMD Berlin MVZ



# Wenn das Immunsystem auf Alarm schaltet ....



# Drei Entzündungssysteme

- Bakterien
- LPS
- Pilze
- Partikel
- Immunkomplexe

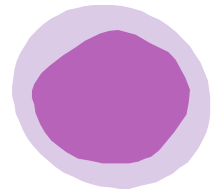


Monozyt/  
Makrophage

TNF- $\alpha$   
IL-1  
IL-6  
IL-8  
Leber  $\rightarrow$  CRP

Myeloische  
Entzündung

- Viren
- Intrazellulär persistierende Bakterien
- Xenobiotika (z.B. Metalle)
- Allergene (bei Sensibilisierung)

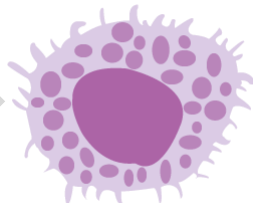


T-Lymphozyt

IFN- $\gamma$  (IP-10)  
IL-17  
IL-4  
IL-2

Lymphozytäre  
Immunaktivierung

- Bakterien
- Pilze
- Parasiten
- Allergene (bei Sensibilisierung)



Mastzelle

Histamin  
Leukotriene  
TGF- $\beta$   
Serotonin

Mastzellaktivierung

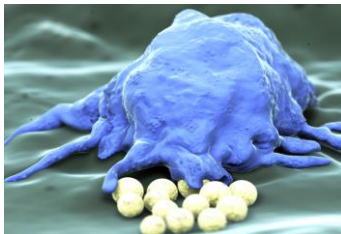
# Energieverbrauch des Organismus

konstant 2000 KJ/d



Nervensystem

Immunsystem



basal: 1600 KJ/d

aktiviert: 1800 - 2800 KJ/d

Muskulatur



Ruhe: 2500 KJ/d

bei Sport bis 6000 KJ/d

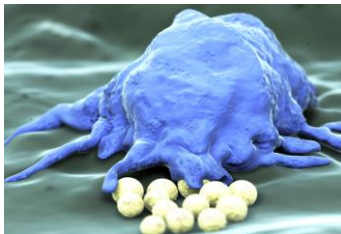
# Energieverbrauch des Organismus

konstant 2000 KJ/d



Nervensystem

Immunsystem



basal: 1600 KJ/d

aktiviert: 1800 - 2800 KJ/d

Muskulatur



Ruhe: 2500 KJ/d

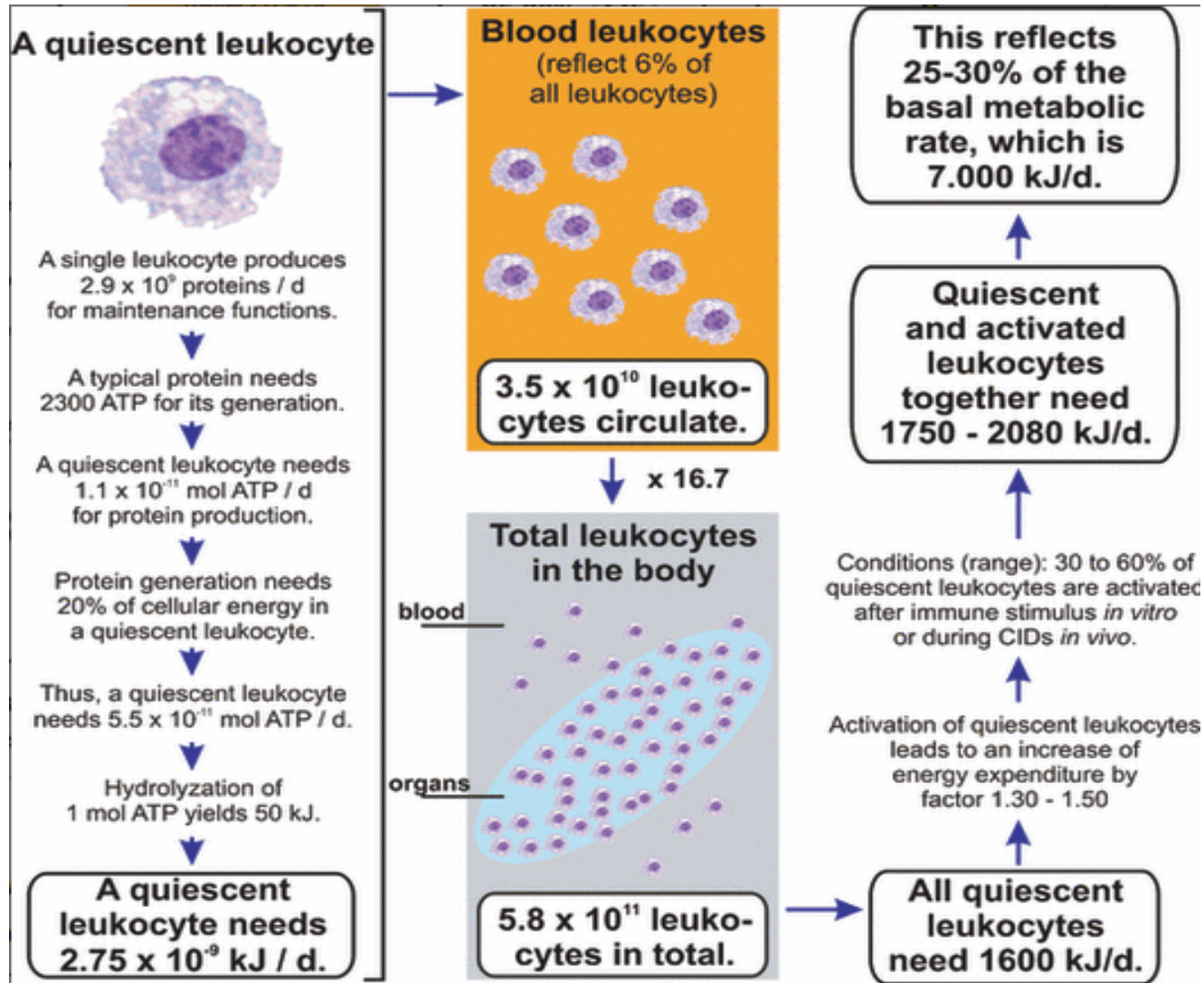
bei Sport bis 6000 KJ/d

# Entzündung verbraucht Energiereserven

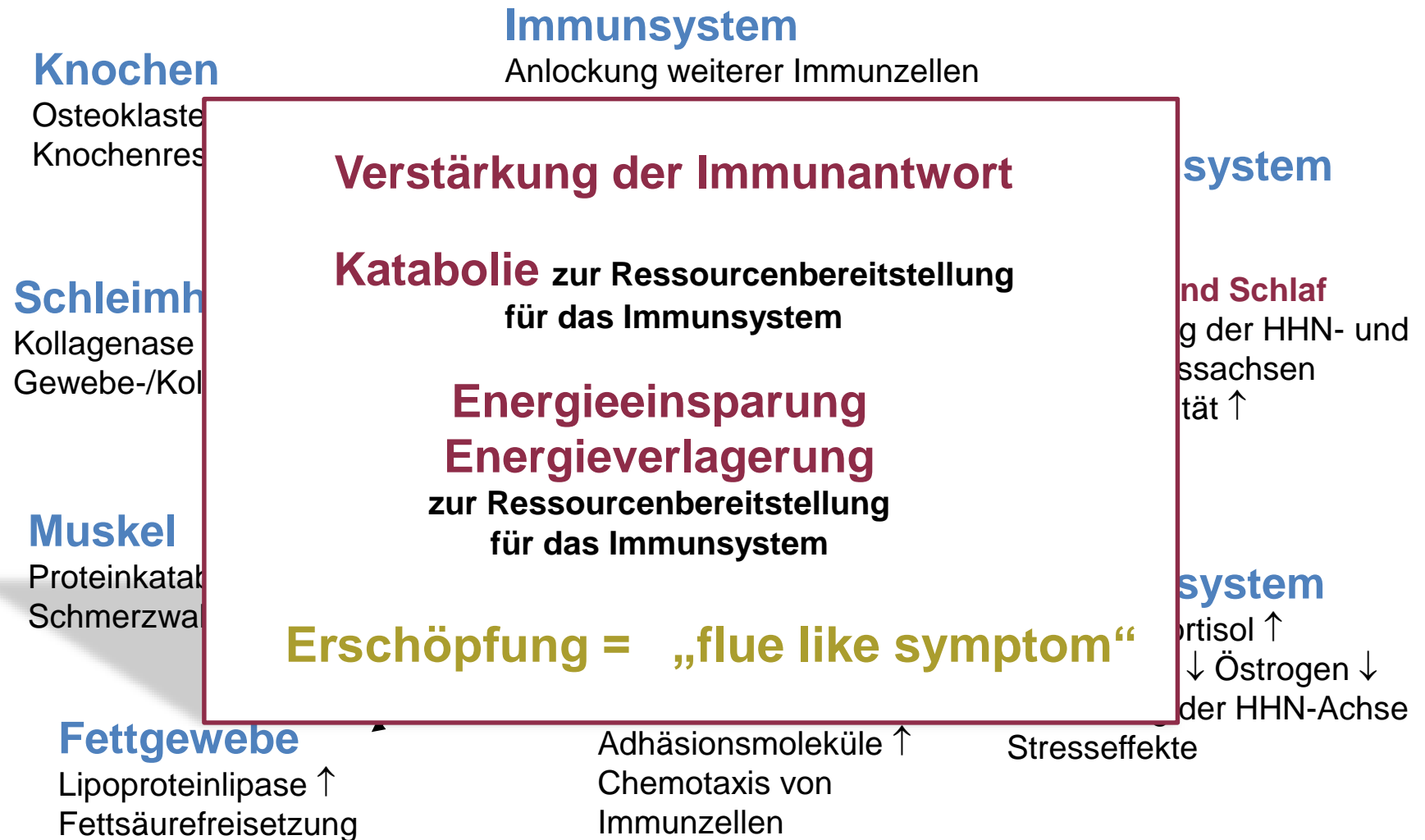
Steigerung des Energieverbrauchs bei verschiedenen Krankheits-assoziierten Situationen

Entzündung (Infekt → Sepsis)	25-60%
Chronische latent Infektion	10-20%
Akuter starker Schmerz	bis zu 60%
Chronischer Schmerz	15%
Psychischer Stress	bis zu 30%
Schlafstörungen	10-30%
Angst	bis 10 %

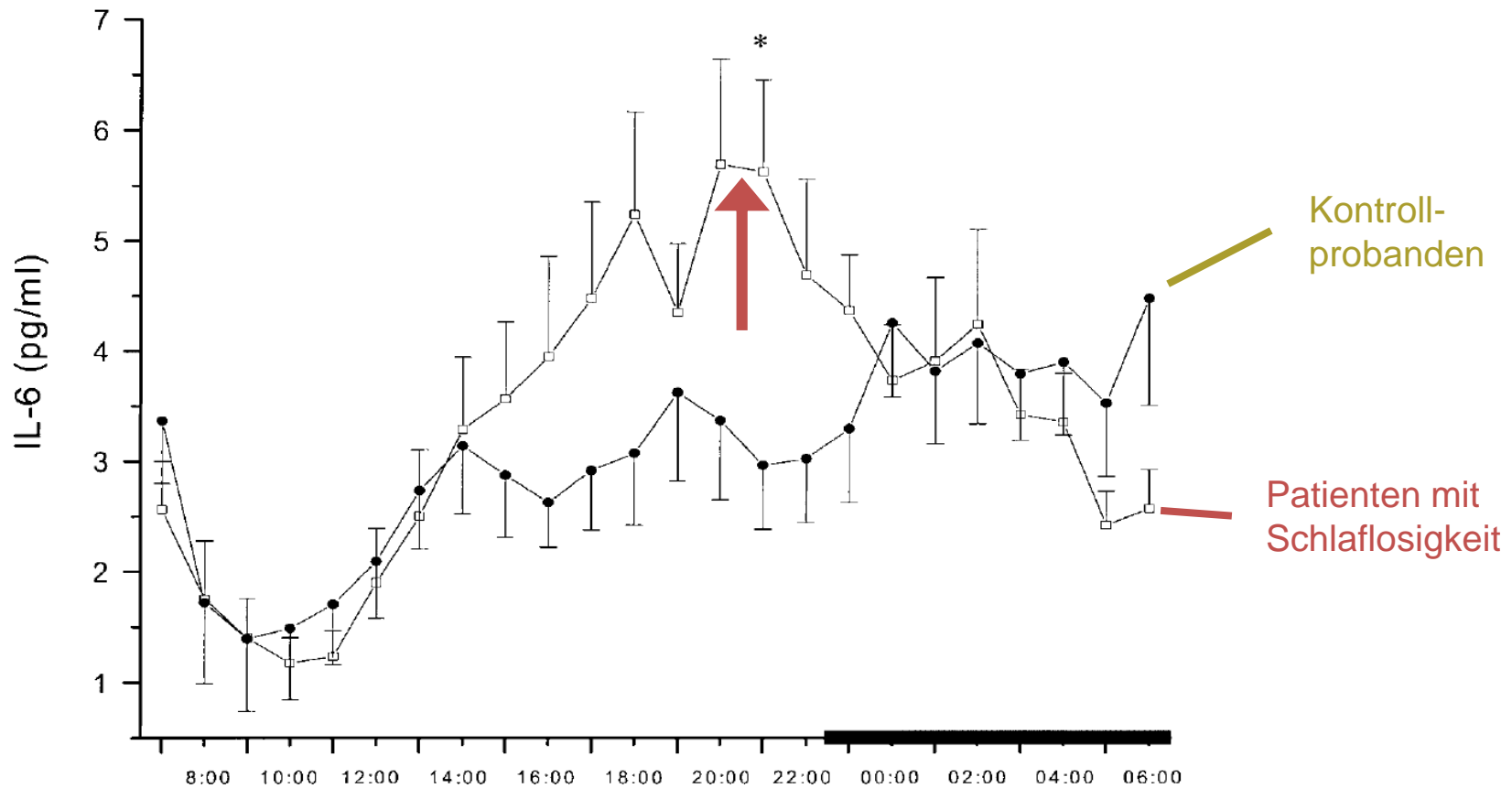
# Aktivierete T-Zellen verbrauchen 30-50% mehr ATP



# Wenn das Immunsystem auf Alarm schaltet ....

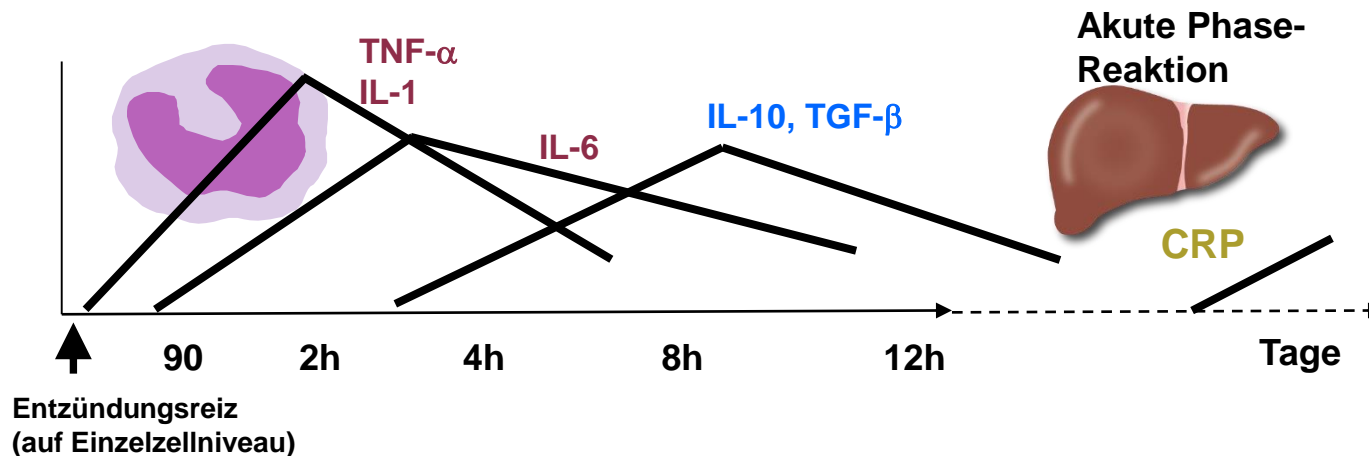


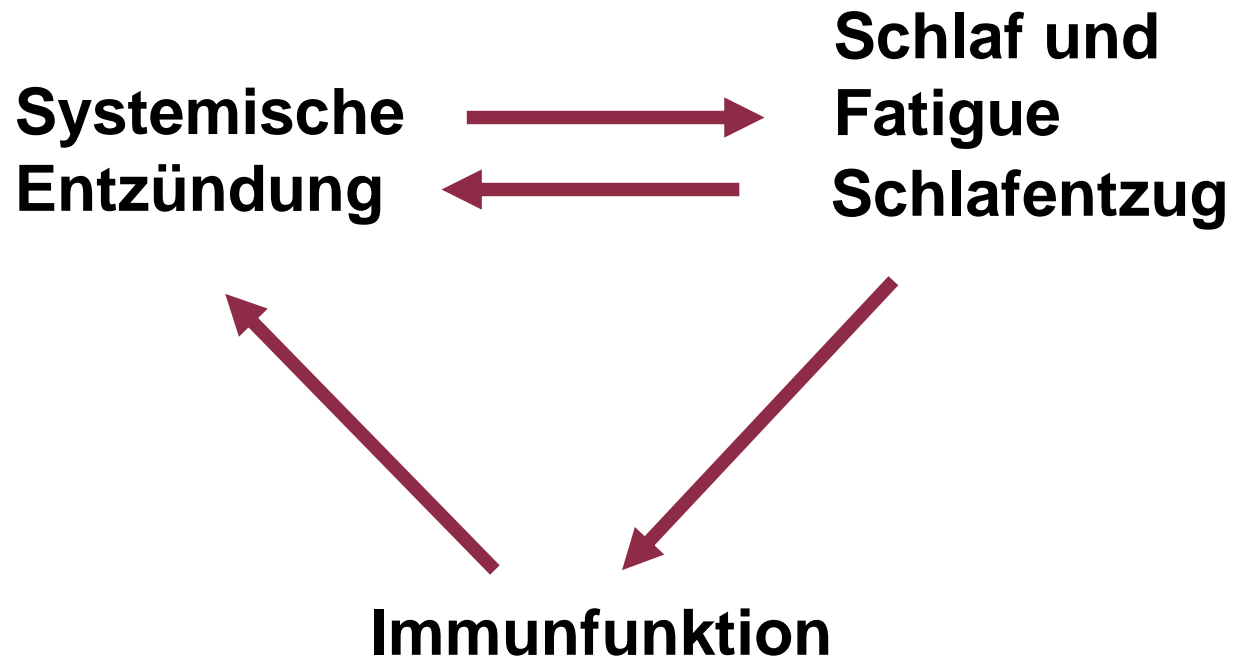
# IL-6 induziert Schlaf aber IL-6-Peak macht Schlaflosigkeit



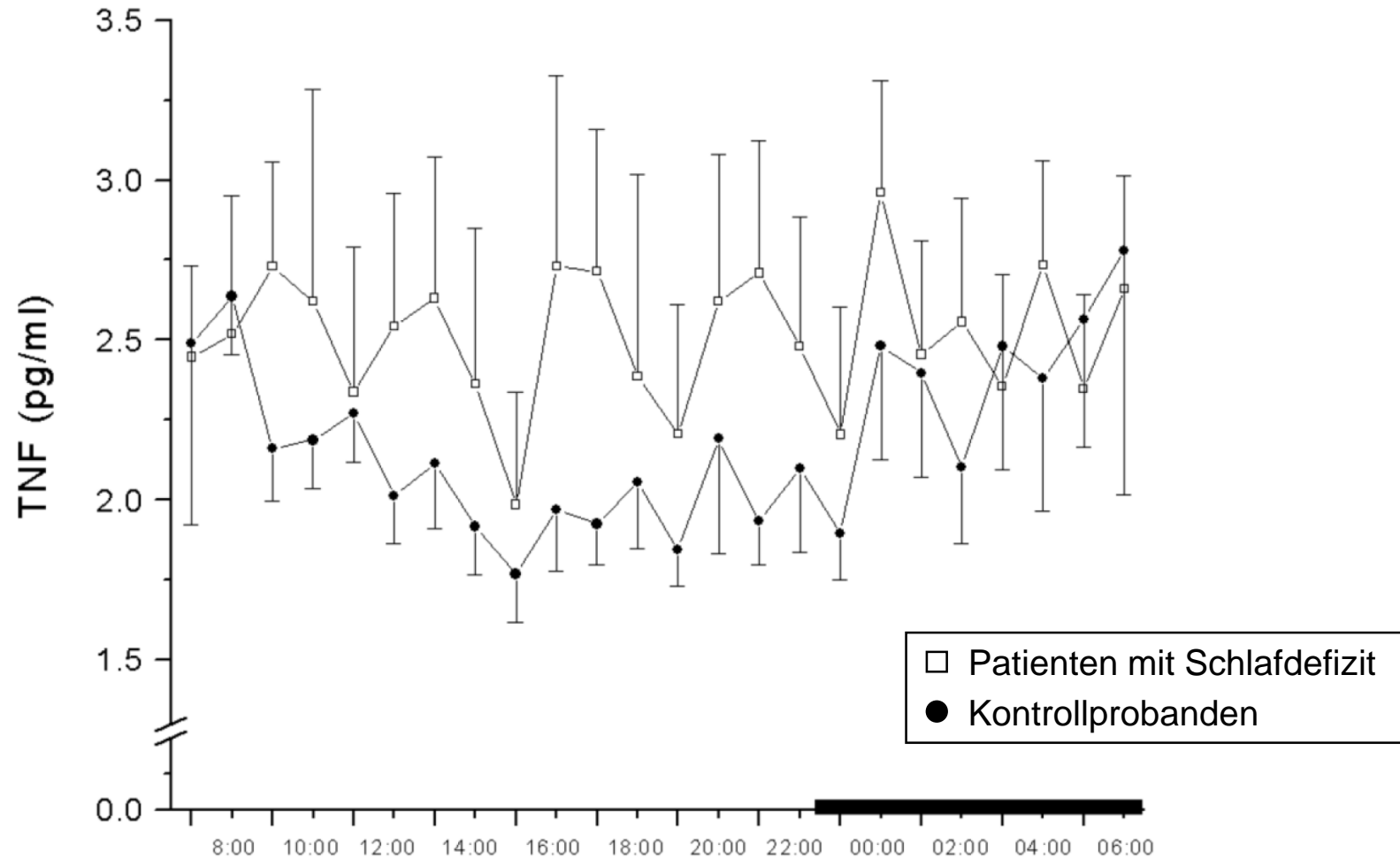
# TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 sind eine Entzündungskaskade

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Klinische Immunologie</b>			
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	2.54	mg/l	< 3.0
TNF-alpha i.S. (CLIA)	<b>15.6</b>	pg/ml	< 8.1
Interleukin 1- $\beta$ i.S. (CLIA)	<b>7.4</b>	pg/ml	< 5.0
Interleukin 6 i.S. (CLIA)	<b>17.5</b>	pg/ml	< 3.8
Hinweis auf systemische Entzündung			





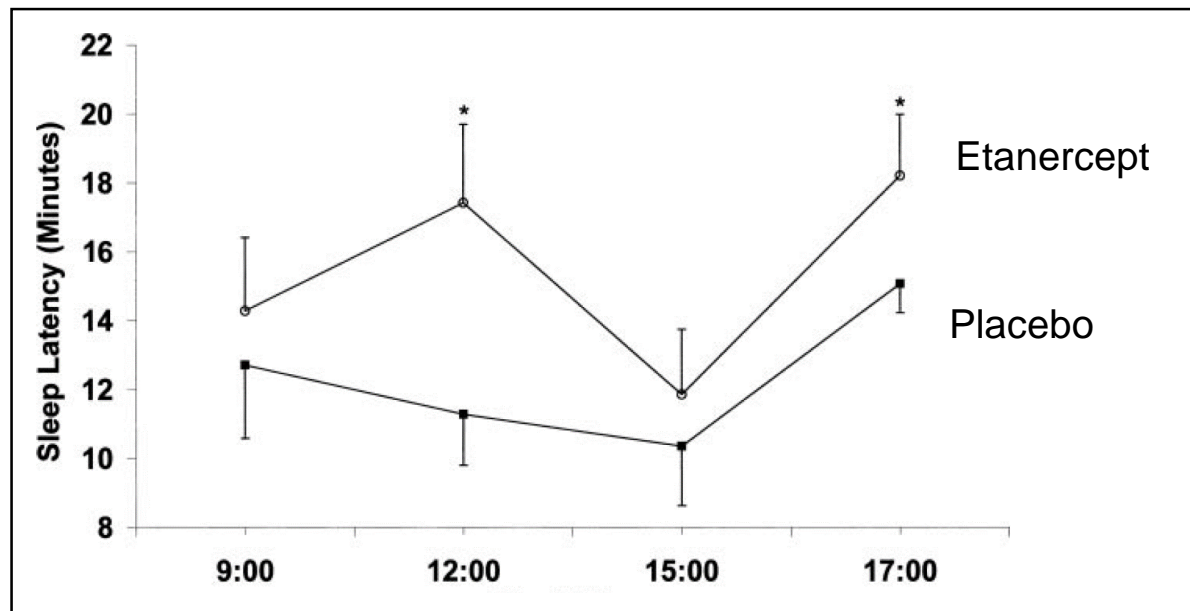
# TNF- $\alpha$ ist bei Schlafentzug erhöht



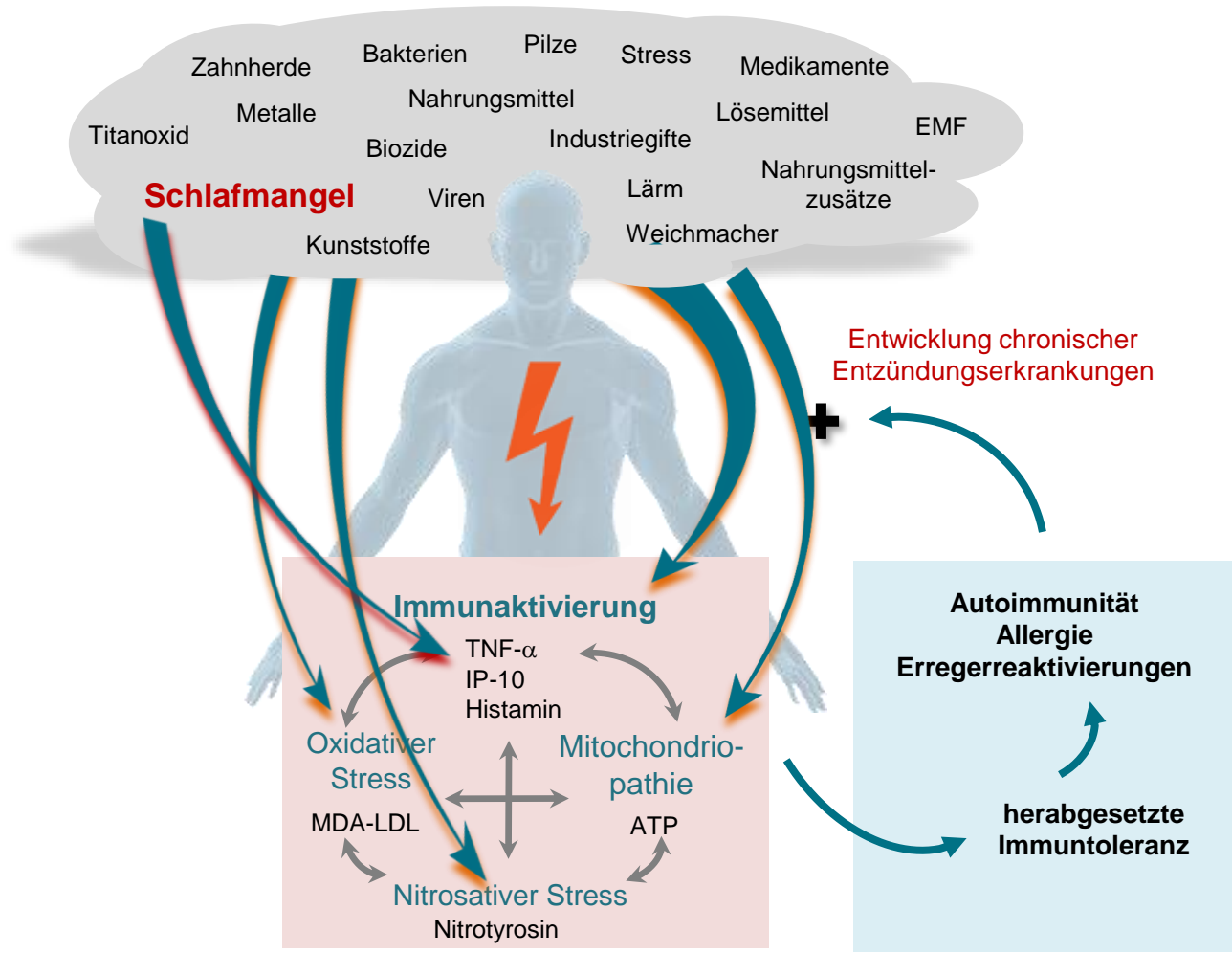
# TNF- $\alpha$ -Antagonisten wirken Schlaf-fördernd

→ Etanercept vermindert Tagesmüdigkeit bei Schlaf-Apnoe

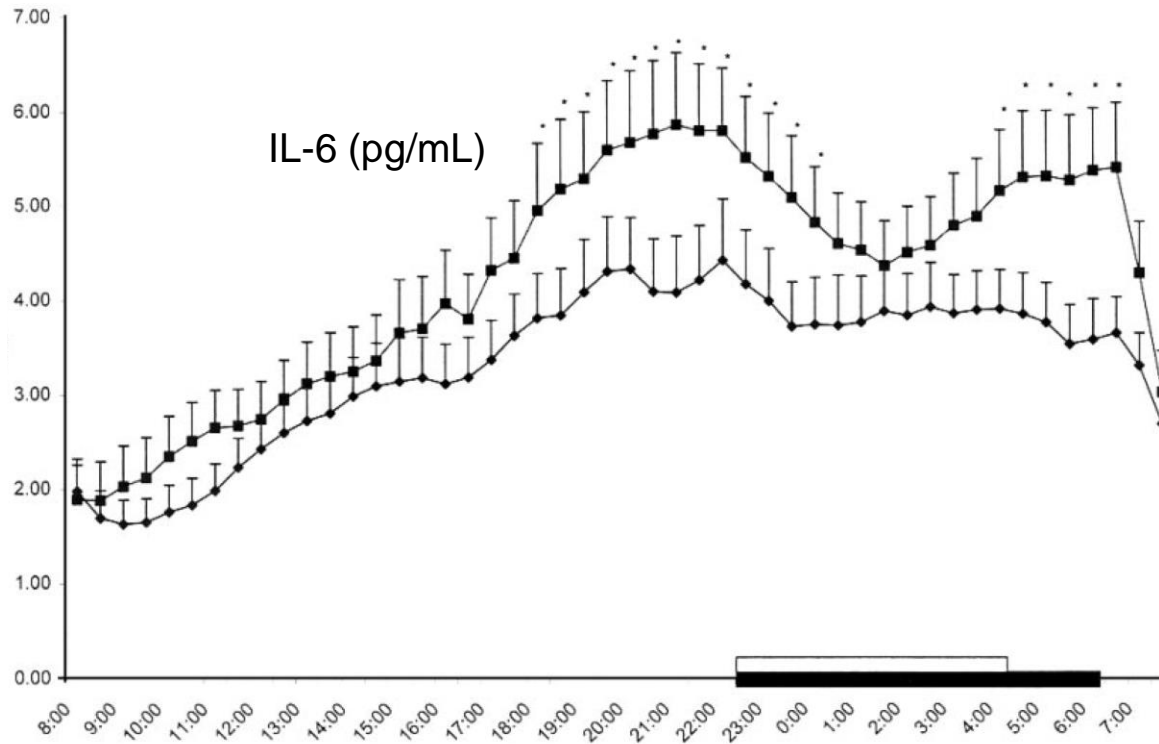
8 Patienten mit Schlaf-Apnoe: 3 Wochen Placebo → 3 Wochen Etanercept



# Schlafstörungen sind ein Entzündungstrigger und damit stören Sie auch die Immuntoleranz



# Chronischer Schlafmangel geht mit systemischer Entzündung einher

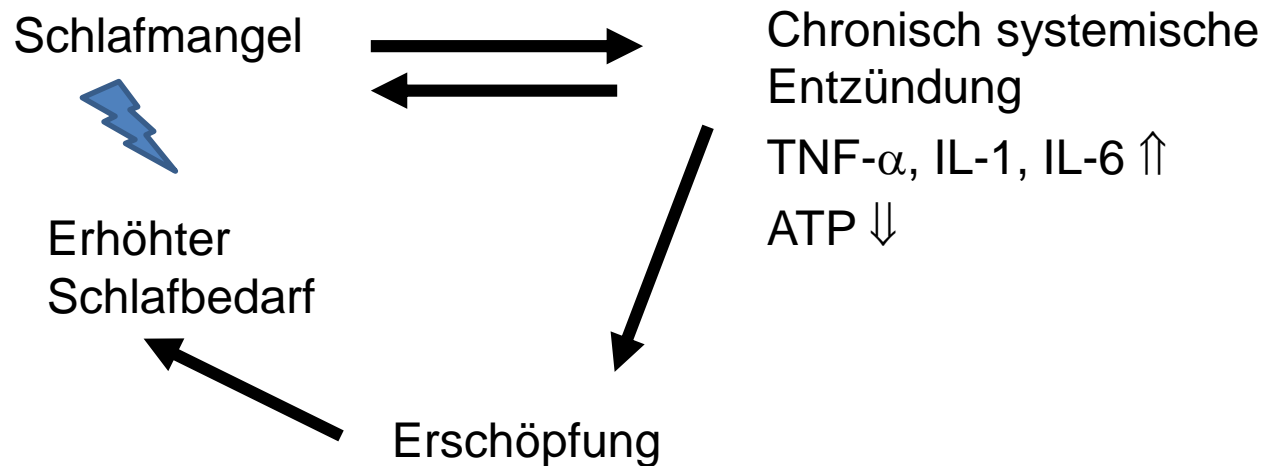


nach 6h-Schlaf  
(für 1 Woche)

nach 8h-Schlaf

(Probanden:  
12m, 13w)

# Hohe Zytokinspiegel gehen mit Schlafmangel einher **UND** verursachen selbst Erschöpfung und Tagesmüdigkeit



- physiologischer Regelkreis bei akutem Schlafdefizit
- Trigger für Entzündung bei chronischem Schlafdefizit!?

# Chronischer Schlafmangel trägt zu chronisch erhöhten Entzündungswerten im Blut bei

Untersuchung		Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Klinische Immunologie</b>				
TNF-alpha i.S.	(CLIA)	<b>27.5</b>	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S.	(PIA)	204	pg/ml	< 900
CRP hoch sensitiv i.S.	(CLIA)	2.55	mg/l	< 3.0
Interleukin 6 i.S.	(CLIA)	<b>7.8</b>	pg/ml	< 3.8

Hinweis auf ein systemisches Entzündungsgeschehen

# Schlafentzug steigert den Blutspiegel oxidierter LDL-Spezies

	Baseline	Restriction 1	Restriction 3	Restriction 5	Recovery 1	Recovery 2	Recovery 3	P Value
Leukocytes (10 <sup>3</sup> cells/ $\mu$ l)	6.77 (5.58-7.32)	7.2 (5.92-7.85)	6.86 (6.47-7.43)	7.40 (6.30-8.22)	7.10 (5.95-7.76)	6.50 (6.07-8.30)	6.70 (5.97-7.90)	0.36
Neutrophils (10 <sup>3</sup> cells/ $\mu$ l)	3.56 (2.66-4.13)	3.76 (2.96-4.63)	3.72 (3.34-4.02)	3.96 (3.28-4.34)	3.58 (3.21-4.05)	3.79 (2.70-4.57)	3.42 (2.97-4.45)	0.19
Lymphocytes (10 <sup>3</sup> cells/ $\mu$ l)	2.42 (2.27-2.64)	2.35 (1.93-2.59)	2.34 (2.1-2.5)	2.44 (2.0-2.6)	2.56 (2.3-2.7)	2.37 (2.1-4.1)	3.3 (2.6-4.1)	0.62
Monocytes (10 <sup>3</sup> cells/ $\mu$ l)	0.55 (0.49-0.62)	0.61 (0.53-0.72)	0.56 (0.51-0.68)	0.61 (0.51-0.72)	0.57 (0.52-0.66)	0.65 (0.49-0.74)	0.65 (0.50-0.71)	0.18
Fibrinogen (mg/dl)	2.76 (2.49-2.98)	2.95 (2.71-3.07)	2.78 (2.54-2.98)	2.71 (2.41-2.94)	2.72 (2.39-2.99)	2.74 (2.47-2.95)	2.90 (2.44-3.18)	0.13
Hs-CRP (mg/dl)	0.09 (0.07-0.11)	0.10 (0.06-0.14)	0.08 (0.06-0.09)	0.08 (0.05-0.09)	0.08 (0.06-0.09)	0.06 (0.06-0.09)	0.07 (0.05-0.11)	0.11
Interleukin-8 (pg/ml)	4.70 (4.34-6.00)	6.36 (4.33-6.00)	4.78 (3.39-5.86)	4.68 (4.03-6.91)	5.88 (4.59-9.61)	6.60 (3.75-10.457)	4.36 (3.61-5.48)	0.11
ApoB (mg/dl)	74.1 (71.7-89.4)	72.9 (68.1-93.7)	71.6 (64.4-93.2)	68.5 (64.0-85.6)	68.9 (64.5-85.9)	73.1 (63.0-86.7)	66.1* (64.0-84.9)	<b>0.007</b>
Mox-LDL ( $\mu$ g/ml)	8.1 (3.35-11.50)	12.3* (4.51-28.19)	14.6* (4.47-23.03)	10.3 (4.40-11.92)	9.2 (3.51-12.73)	8.8 (3.47-14.19)	6.8 (4.87-11.11)	<b>0.002</b>

Mox-LDL= Myeloperoxidase-modifiziertes LDL (oxidierte LDL-Spezies)

# Zur Entzündung gehört auch oxidativer/nitrosativer Stress und sekundäre Mitochondriopathie

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
<b>Klinische Immunologie</b>			
<u>Profil Multisystemerkrankung</u>			
Histamin (gesamt) i. Hep.-Bl. (ELISA)	22.4	ng/ml	< 65.5
MDA-LDL i.S. (EIA)	<b>75.4</b>	U/l	< 35
Nitrotyrosin i. EDTA-Plasma (ELISA)	<b>1215</b>	nmol/l	< 630
ATP intrazellulär <sup>oo</sup> (CLIA)	<b>1.55</b>	µM	> 2.5
TNF-alpha i.S. (CLIA)	<b>27.5</b>	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S. (PIA)	204	pg/ml	< 900
CRP hoch sensitiv i.S. (CLIA)	2.55	mg/l	< 3.0
Interleukin 6 i.S. (CLIA)	<b>7.8</b>	pg/ml	< 3.8

Hinweis auf ein systemisches Entzündungsgeschehen

# Ist Schlafmangel ein Trigger für chronisch entzündliche Multisystemerkrankungen?

Entzündung ...?

Schlafmangel



Multisystemerkrankungen

# Belege für die Assoziation von Schlafmangel und...

## Depression:

Alvaro et al., A systematic review assessing bidirectionality between sleep disturbances, anxiety and depression. *Sleep* 2013; 36: 1059-1068.

## Übergewicht:

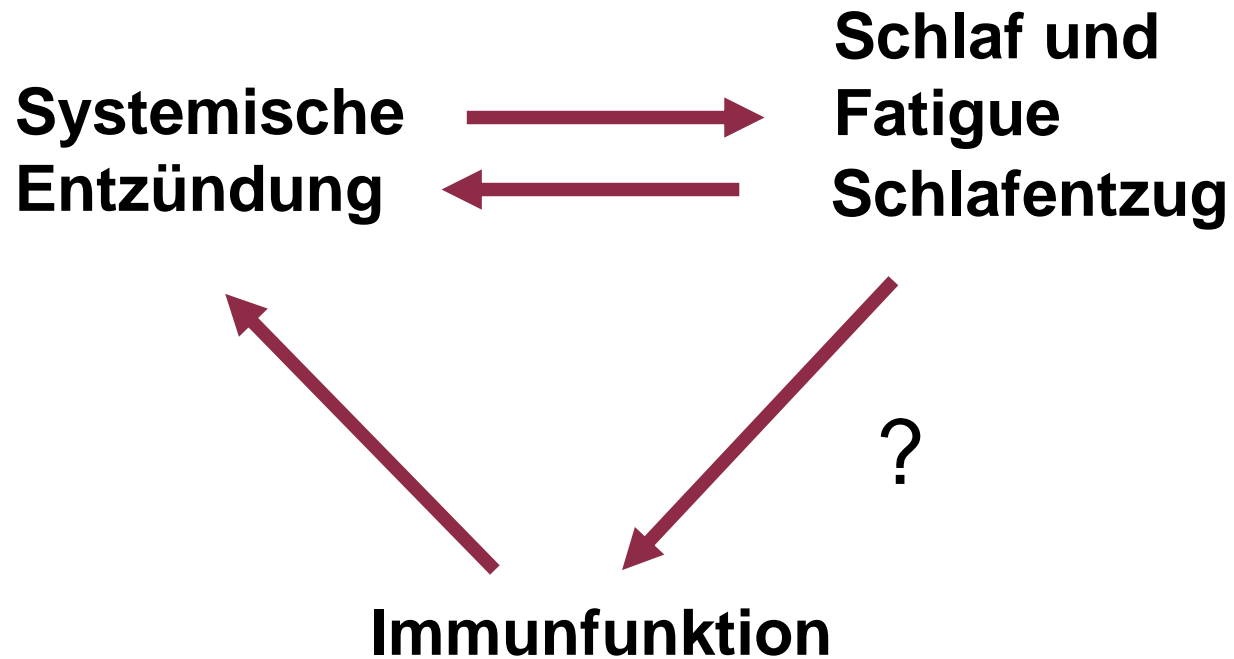
Theorell-Haglöw et al., Associations between short sleep duration and central obesity in women. *Sleep* 2010; 33; 593-598.

## Diabetes Typ 2:

Vgontzas et al., Insomnia with objective short sleep duration is associated with diabetes type 2: A population based study. 2009; 32, 1980-1985.

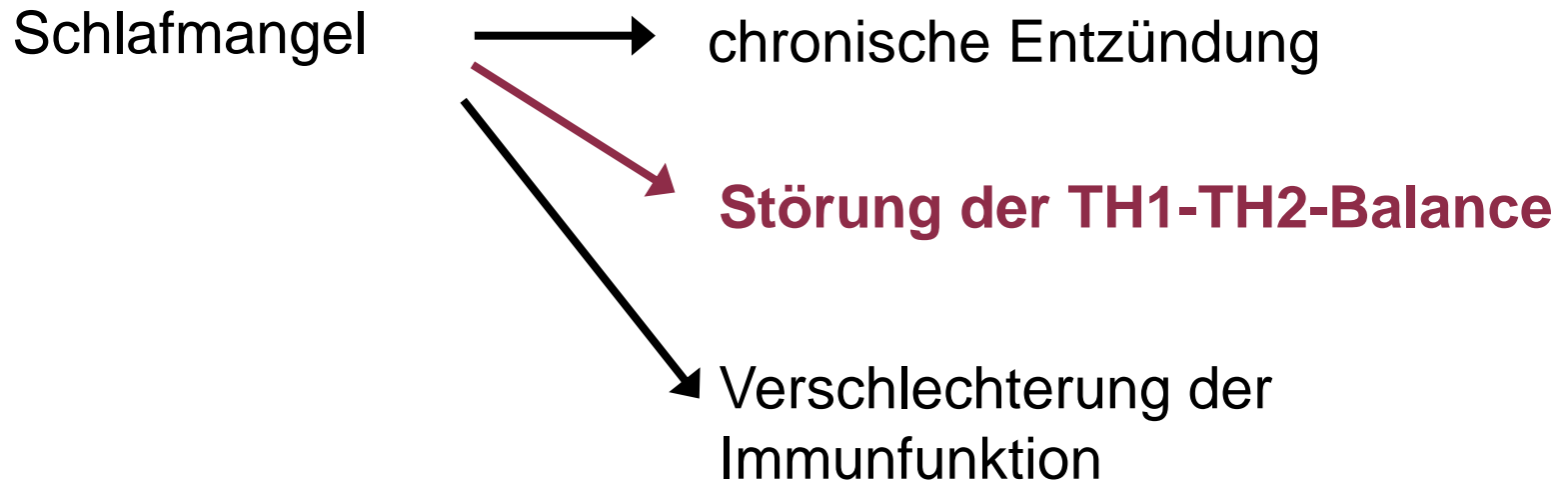
## Chronische Darmentzündungen:

Ali et al., Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 13.8.2013.



# Auswirkung des Schlafmangels auf das Immunsystem:

Schlafmangel fördert nicht nur chronische Entzündung, sondern auch...



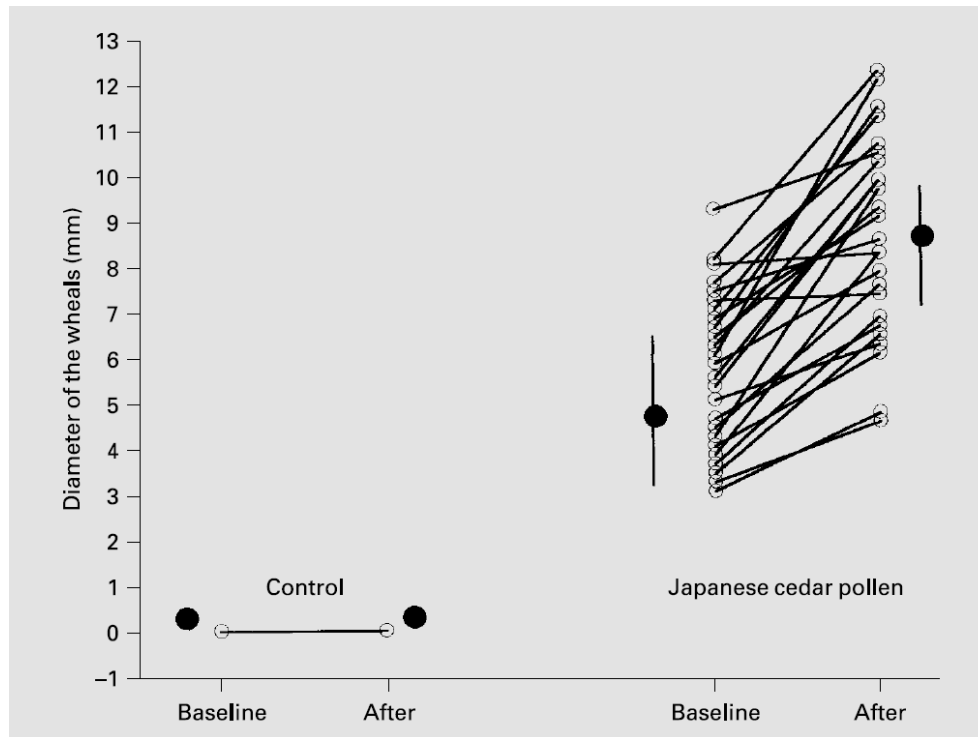
# Schlafentzug steigert die allergische Reaktion auf Pollen bei Atopikern

Patienten mit  
allerg. Rhinitis



1 Nacht Schlafentzug

Verstärkte Antwort  
im Prick-Test



# Schlafmangel beeinflusst die TH1/TH2-Balance?

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
--------------	----------	---------	-----------------

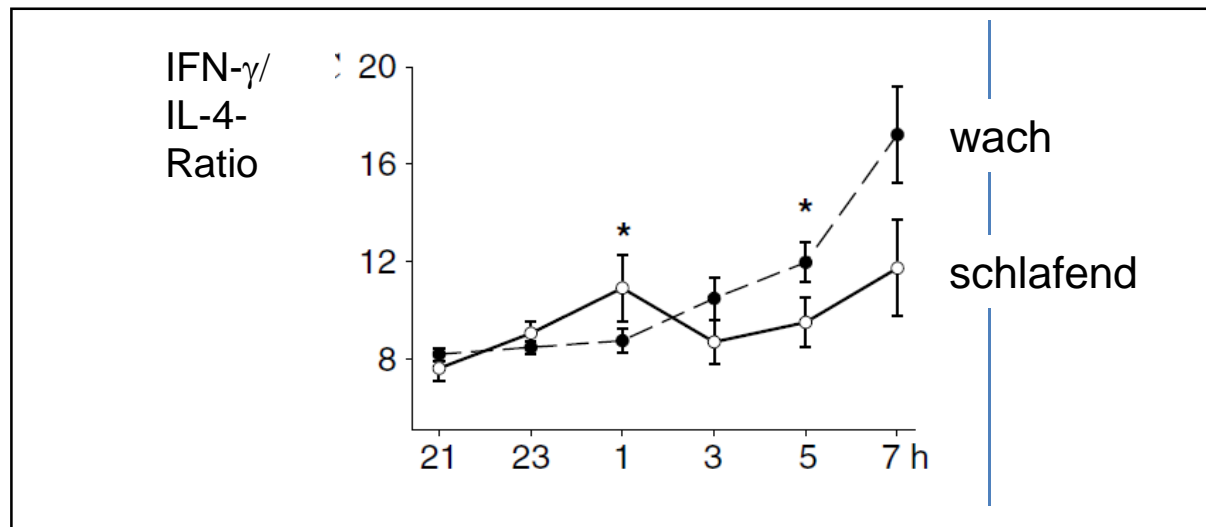
## TH1/TH2 - Balance

Angegeben sind die Zytokinkonzentrationen nach 24 Stunden  
Stimulation mit ConA/SEB.

IFN-g (TH1)	<b>166</b>	pg/ml	450 - 2000
IL-4 (TH2)	<b>523</b>	pg/ml	50 - 250
TH1/TH2 Ratio	<b>0.32</b>		3.5 - 11

Die stimulierte Zytokinfreisetzung der T-Lymphozyten zeigt einen verminderten TH1-Anteil (IFNg) bei expandierten TH2- (IL-4) Zellen. Dieses spricht für eine TH2 > TH1-Dysbalance.

# Schlaf und nächtliche Wachheit beeinflussen den Verlauf der TH1/TH2-Balance während der Nacht



Schlafentzug:

initial

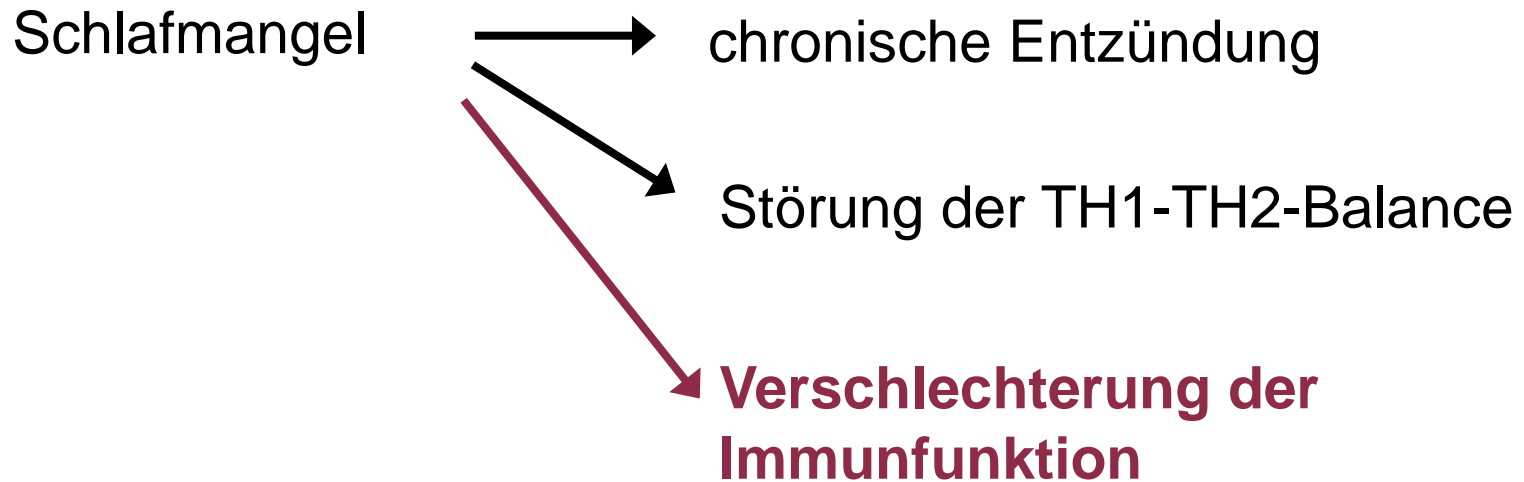
verstärkte  
TH2-Antwort

später

TH1-Dominanz

# Auswirkung des Schlafmangels auf das Immunsystem:

Schlafmangel fördert nicht nur chronische Entzündung, sondern auch...



# Schlafdefizit führt zu einer in vitro messbaren Verminderung der Lymphozytenstimulierbarkeit durch Mitogene

→ Verminderte Mitogenantwort in vitro nach 40-stündiger Schlafkarenz (n=12)

		Before	After 48 hr of sleep deprivation	After the vigil
Lymphocyte <sup>14</sup> C-thymidine uptake (cpm)	PHA, maximal stimulation <i>p</i> <sup>a</sup>	21,535 ± 528	17,794 ± 800 <0.001	20,185 ± 734 ns
	PHA, 2.5 µg/ml <i>p</i> <sup>a</sup>	20,861 ± 439	17,162 ± 926 <0.01	19,596 ± 654 ns

Untersuchung / Material : **Lymphozytentransformationstest Immunfunktion** ( Heparinblut )

## Zelluläre Immunfunktion

	SI
Influenza	6,5
Tetatoxoid	8,9
Cytomegalievirus	6,0
Varizella zoster	5,8
Candida	18,2
Streptokokken	5,3

Mittlerer Funktionsindex: **8,4**

Aus dem Mittelwert der 6 antigenstimulierten Indizes errechnet sich der Mittlere Funktionsindex (siehe Feld darunter), der besser als die Einzelparameter zur Beurteilung und Verlaufskontrolle der Immunfunktion geeignet ist.

Normalwerte :	>15	gute Immunfunktion
	10-15	befriedigende Immunfunktion
	<10	reduzierte Immunfunktion
	<7	deutlich reduzierte Immunfunktion

### Erläuterung der Testmethodik:

Der LTT-Test prüft die antigenspezifische Reaktivität der T-Helferlymphozyten. Dabei wird die Aktivierbarkeit (induzierte Proliferation) der Lymphozyten gemessen. Antigene Stimulantien sind Bestandteile von verbreiteten Infektionserregern oder Impfstoffen.

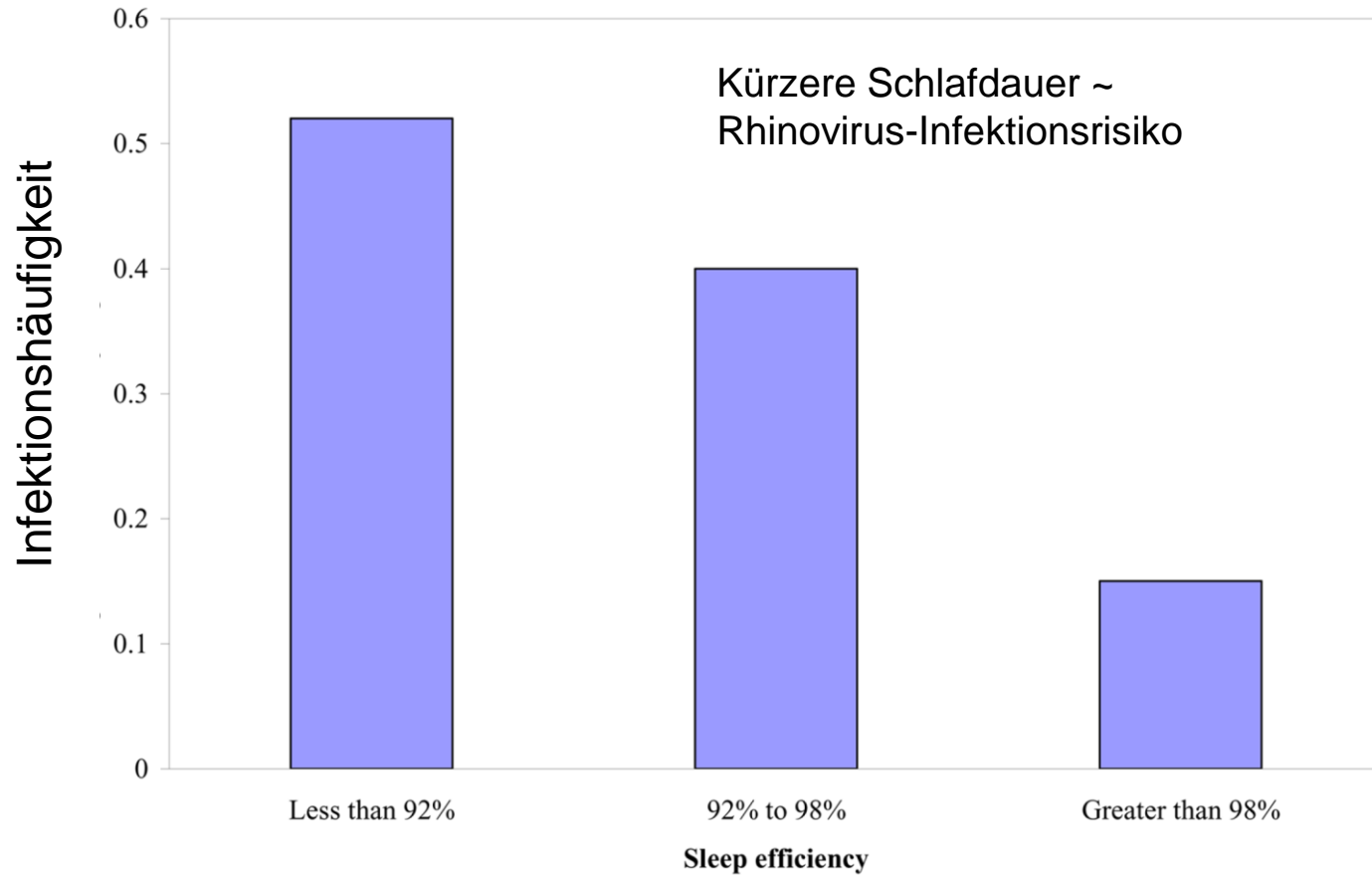
Da letztere nur bei intakter Immunfunktion zu einer deutlichen Zellproliferation führen, kann an Hand des mittleren Funktionsindex auf die aktuelle Immunkompetenz geschlossen werden. Der Mittlere Funktionsindex sollte unter einer wirksamen Immunstimulation ansteigen.

Leerwert (Negativkontrolle)	2054	( Normalwert < 4000 cpm)
Mitogenkontrolle (PWM)	50454	( Normalwert >20000 cpm)

### Befund:

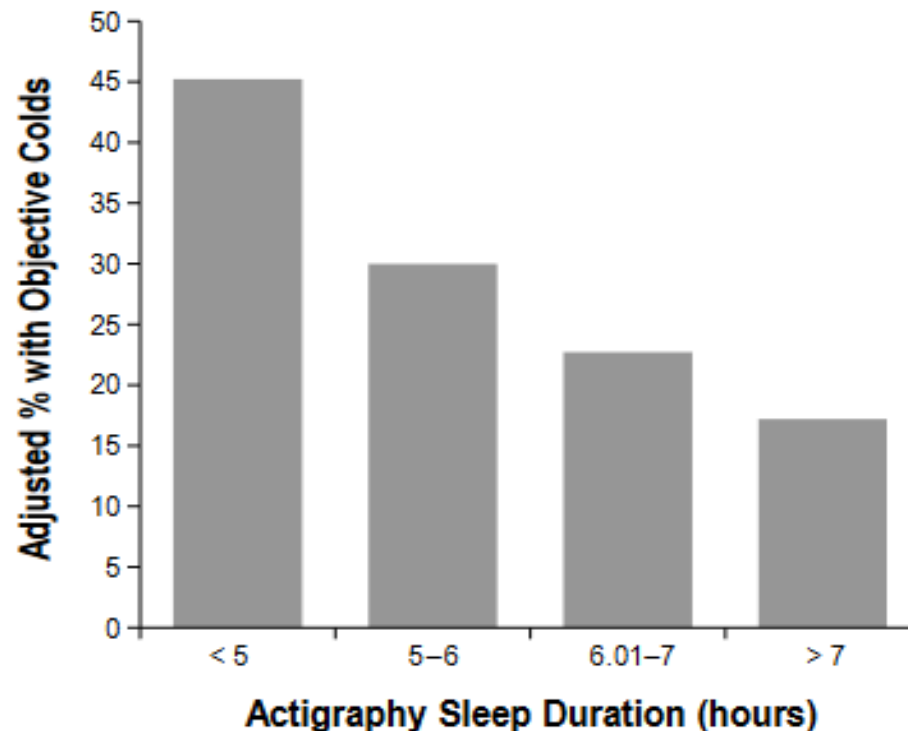
Nachweis einer verminderten zellulären Immunfunktion, gekennzeichnet durch den Mittleren Funktionsindex von 8,4. Aus der Sicht dieses Befundes wäre bei gleichzeitig vorhandener klinischer Symptomatik (häufige Infekte, anderweitiger Vd. a. Immundysfunktion) oder kurativer Indikation eine immunstimulierende Therapie indiziert.

# Schlafmangel steigert die Infektanfälligkeit



# Schlafmangel steigert die Rhinoviren-Infektionswahrscheinlichkeit

- 164 gesunde Probanden
- 7 Tage Schlafkontrolle (Actigraphy)
- danach Provokation mit RV39 positiven Nasentropfen
- 5 Tage Quarantäne → Symptomerfassung



# Schlafmangel steigert die Anfälligkeit für bakterielle Pneumonien

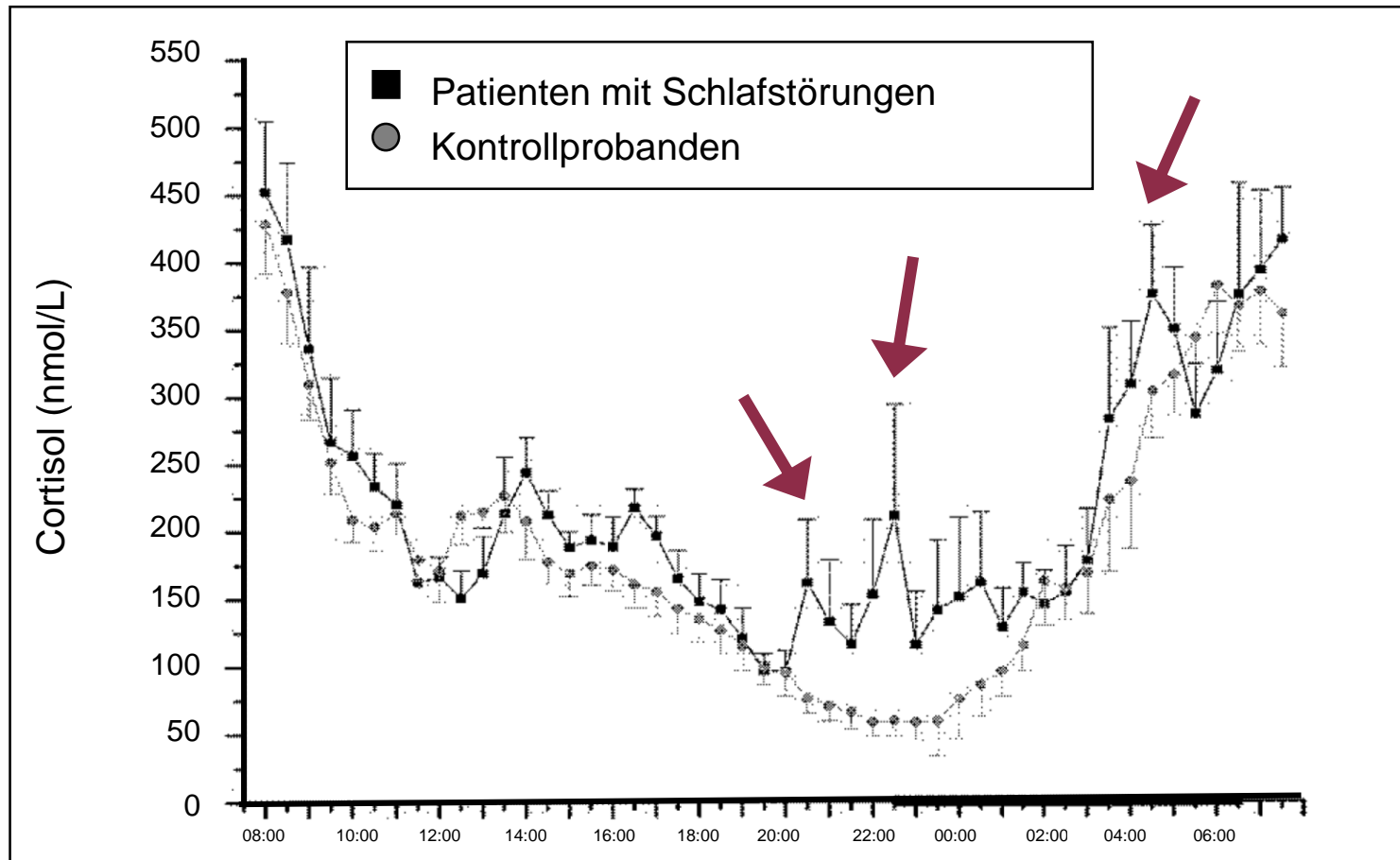
56.953 weibliche Krankenschwestern (Nurses' Health Study II)  
 Selbst-reportierte Schlafdauer  
 Beobachtungszeitraum 4 Jahre (977 Fälle)

**Table 2**—Rate ratios (95% confidence intervals) of incident pneumonia by self-reported sleep duration

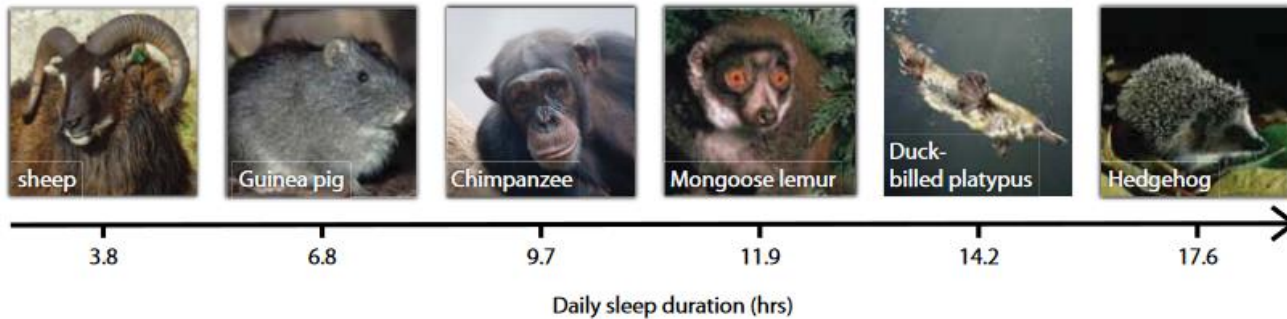
	Hours of Sleep Per Day				
	≤ 5	6	7	8	≥ 9
Number of Incident Pneumonia Cases	73	245	401	196	62
Age-Adjusted Relative Risk	1.70 (1.30-2.23)	1.29 (1.07-1.56)	1.15 (0.97-1.37)	1.00	1.49 (1.12-1.98)
Multivariate Model #1*	1.53 (1.17-2.01)	1.23 (1.02-1.49)	1.15 (0.97-1.36)	1.00	1.45 (1.09-1.93)
Multivariate Model #2 <sup>§</sup>	1.39 (1.06-1.82)	1.17 (0.96-1.41)	1.14 (0.96-1.35)	1.00	1.38 (1.04-1.84)

\*Adjusted for age, smoking status, alcohol consumption, and caffeine consumption. <sup>§</sup>Adjusted for above plus body mass index, depressed mood, hypertension, snoring, and shift work.

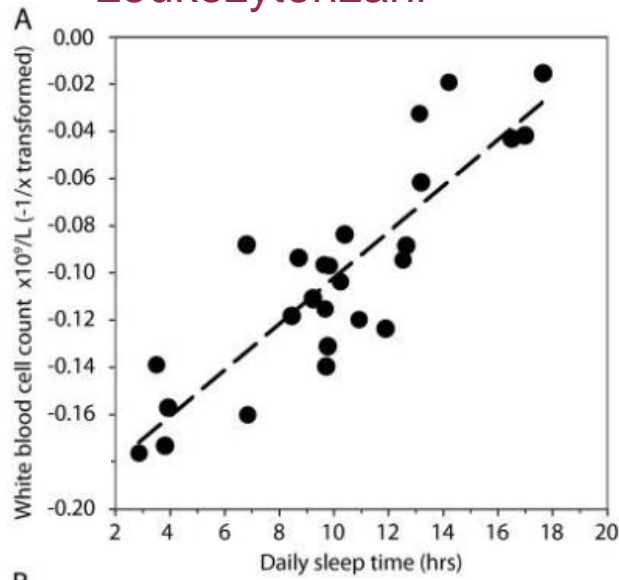
# Bei Schlafstörungen ist die Ausschüttung des Stresshormons Cortisol abends und nachts erhöht



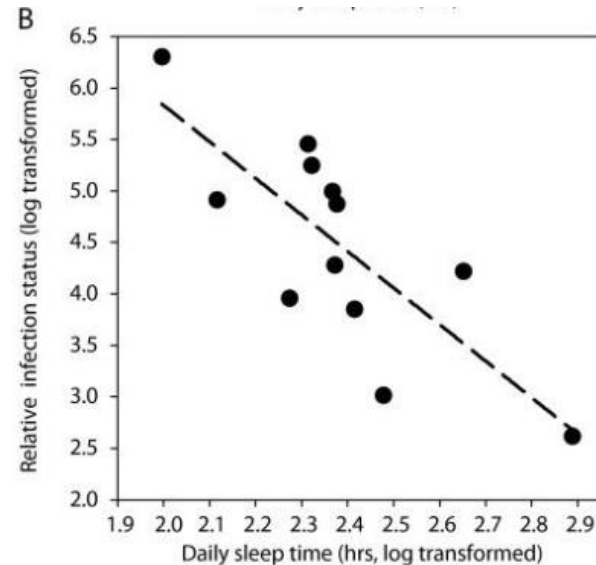
# Schlafdauer korreliert mit der Leukozytenzahl und invers zur Infektanfälligkeit gegenüber Parasiten



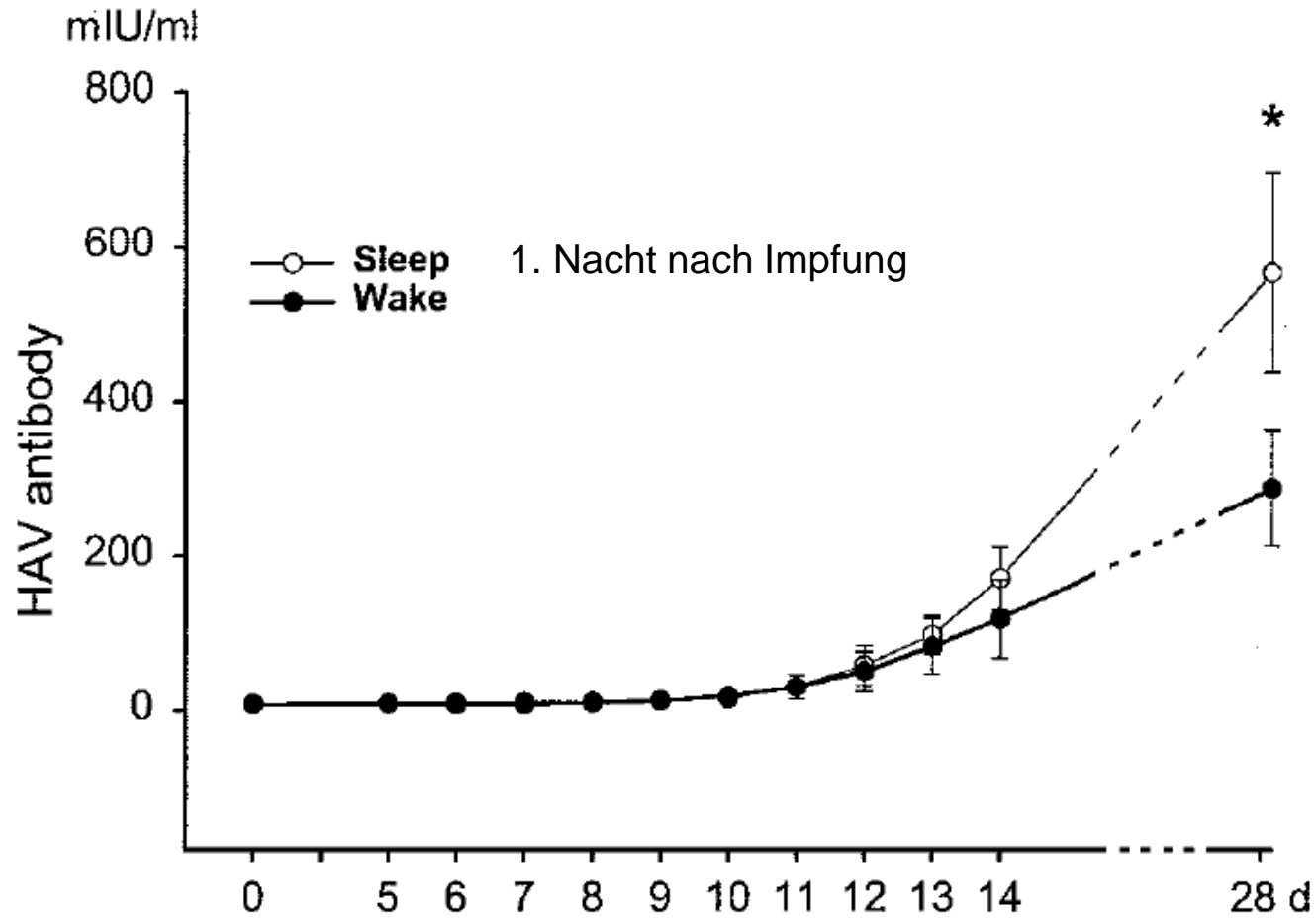
## Leukozytenzahl



## Infektionswahrscheinlichkeit



# Schlafentzug mindert den Impferfolg



# Zusammenfassung:

## Auswirkungen von Schlafmangel

- erhöhte Spiegel proentzündlicher Zytokine (chronische Entzündung)
- TH2-Dominanz
- verminderte Immunfunktion, Infektanfälligkeit
- gesteigerte Darmpermeabilität
- oxidativer und nitrosativer Stress
- ATP-Abbau (→ sekundäre Mitochondriopathie)

# Wenn das Immunsystem auf Alarm schaltet ....

