

Fatigue und Erschöpfung aus immunologischer Sicht

Dr. med. Volker von Baehr

Institut für Medizinische Diagnostik Berlin

www.IMD-Berlin.de

Fatigue = außerordentliche Erschöpfbarkeit, erschöpfte Kraftreserven oder erhöhtes Ruhebedürfnis, disproportional zu allen kürzlich vorangegangenen Anstrengungen.

Fatigue ist ein Symptom, das verschiedene chronische Erkrankungen begleitet

Fatigue

```
graph TD; A[Fatigue] --> B[mit bzw. in Folge systemischer Entzündung]; A --> C[ohne systemische Entzündung];
```

mit bzw. in Folge
systemischer Entzündung

Autoimmunerkrankungen
Infektionserkrankungen
Allergien

.... itis

ohne systemische Entzündung

Herzerkrankungen
Nierenerkrankungen
Krebs

→ Anämie, Urämie, Stoffwechselstörungen,
Gewichtsabnahme

Medikamenten-induzierte F.
Hormonell-bedingte F.
Zentralnervöse F.

Systemische Entzündung



Fatigue

Akute Entzündung

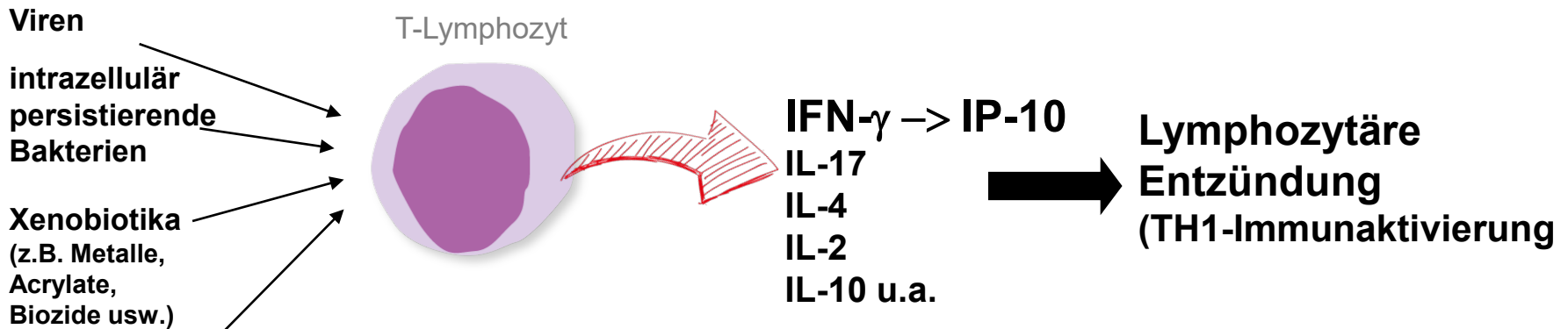
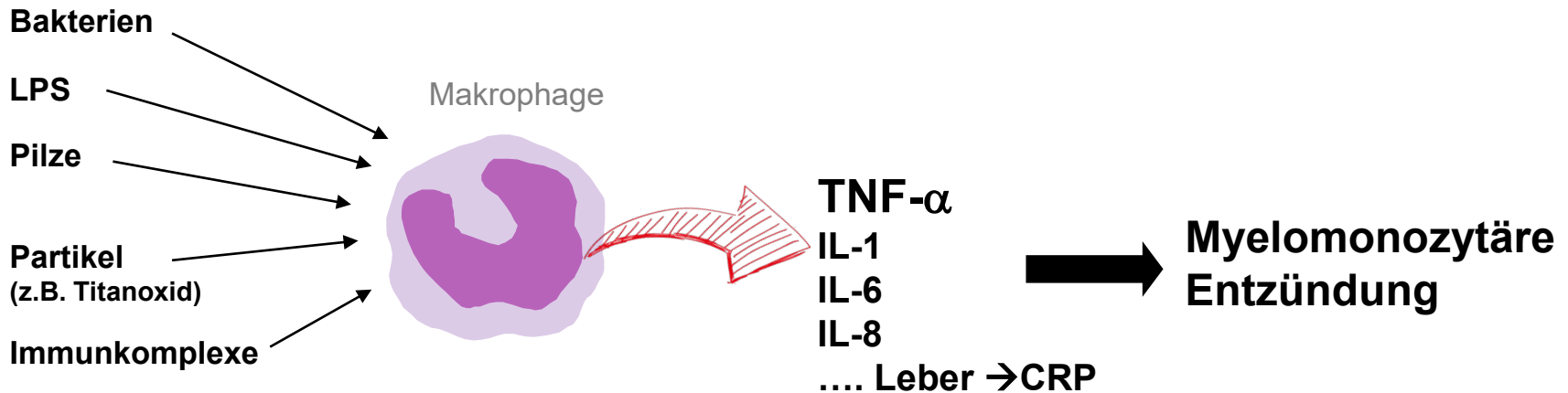
biologisch sinnvoll!



Chronische Entzündung

– „silent inflammation“

Die Entzündung selbst ist Ursache von Krankheitssymptomen!



Welchen Sinn macht Fatigue bei Entzündungserkrankungen ?

Energieverbrauch des Organismus

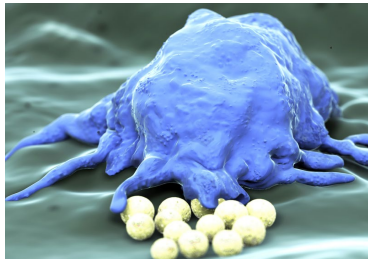
konstant 2000 Kcal/d



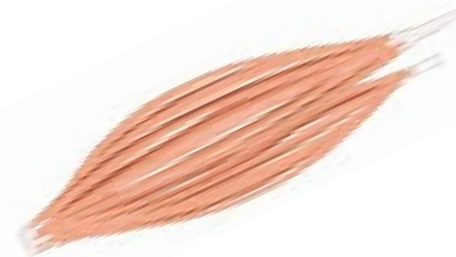
Nervensystem

Immunsystem

Muskulatur



basal: 1600 Kcal/d
aktiv: 1800 - 2400 Kcal/d



basal: 2500 Kcal/d
aktiv: bis 6000 Kcal/d

Was passiert bei akuter Entzündung ?

Knochen

Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8
Gewebe-/Kollagenabbau

Muskel

Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓
Schmerzwahrnehmung ↑

Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)
T-Zellaktivierung (IFN-g ↑)
Induktion von Sauerstoff und NO-Radikalen

Nervensystem

Fieber,
Anorexie
Fatigue
Aktivierung der HHN- und
SAM-Achse
IDO-Aktivität ↑

Hormonsystem

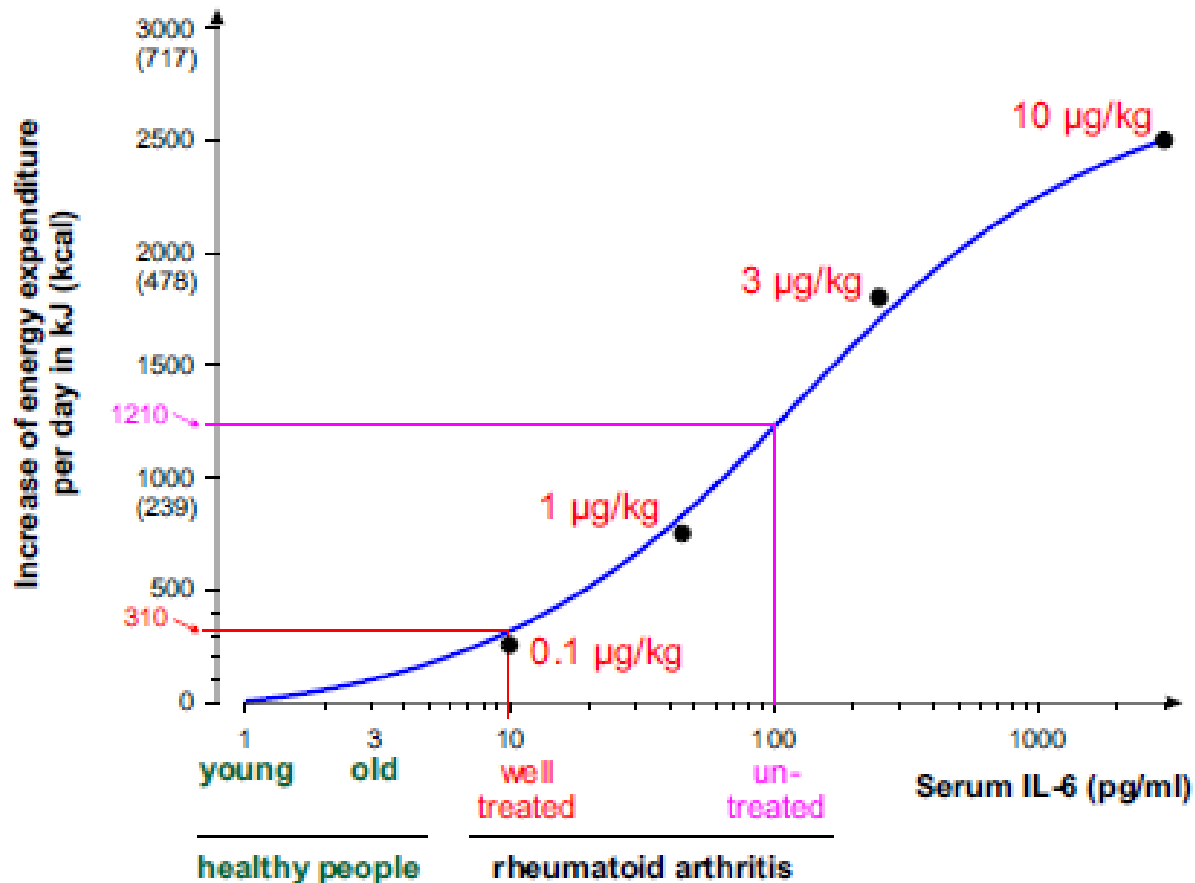
ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte

TNF- α
IL-1
(IFN γ , Histamin)

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen

Entzündung verbraucht Energiereserven



Entzündung erfordert Energiereserven

Steigerung des Energieverbrauchs bei verschiedenen Krankheits-/
Alters-assozierten Situationen

Inflammation (mild activation → sepsis)	25-60%
Chronic smouldering infections	10%
Acute severe pain	up to 60%
Chronic pain	15%
Psychological stress	up to 30%
Sleep alterations	up to 30%
Anxiety	up to 10%
Heavy smoking	up to 15%

Straub RH Nat Rev Rheumatol in press

Quelle: Vortrag UMJT 2017 Prof. Rainer Straub, Regensburg

Was passiert bei chronischer Entzündung ?

Knochen

Osteoklastenaktivität ↑
Knochenresorption ↑

Osteoporose
Parodontitis
Periimplantitis

Schleimhaut/Haut

Kollagenase ↑ u.a. aMMP8
Gewebe-/Kollagenabbau

Wundheilungsdefekte
Parodontitis
Aphten

Muskel

Proteinkatabolismus ↑
Transmembranpotential ↓
Schmerzwahrnehmung ↑

Myalgie

Fettgewebe

Lipoproteinlipase ↑
Fettsäurefreisetzung

Kachexie
Fettstoffwechselstörung

Immunsystem

Anlockung weiterer Immunzellen (Chemotaxis)
T-Zellaktivierung (IFN-g ↑)
Induktion von Sauerstoff und NO-Redialen

Entzündungssymptome
Oxidativer/nitrosativer Stress

Nervensystem

Fieber,
Anorexie
Fatigue
Aktivierung der HHN- und
SAM-Achse
IDO-Aktivität ↑
Depression
Schlafstörungen

Hormonsystem

ACTH ↑, Cortisol ↑
Testosteron ↓ Östrogen ↓
Insulinwirkung ↓
Stresseffekte

Infertilität
Libidoverlust
Insulinresistenz

TNF- α
IL-1
(IFN γ , Histamin)

Gefäßendothel

Adhäsionsmoleküle ↑
Chemotaxis von
Immunzellen

Arteriosklerose
Schlaganfallrisiko ↑

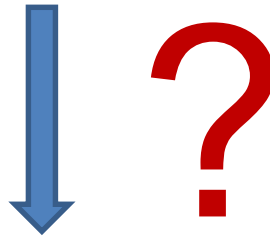
Welchen Sinn macht Fatigue bei Entzündungserkrankungen ?

Energieverlagerung

Verstärkung der Immunantwort

Katabolie

Entzündung



Fatigue

Bakterien

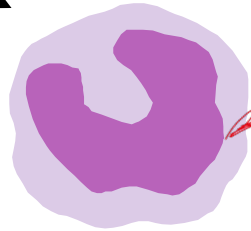
LPS

Pilze

Partikel
(z.B. Titanoxid)

Immunkomplexe

Makrophage



TNF- α

IL-1

IL-6

IL-8

.... Leber \rightarrow CRP

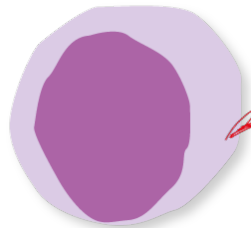
Myelomonozytäre
Entzündung

Viren

intrazellulär
persistierende
Bakterien

Xenobiotika
(z.B. Metalle,
Acrylate,
Biozide usw.)

T-Lymphozyt



IFN- γ

IL-17

IL-4

IL-2

IL-10 u.a.

Lymphozytäre
Entzündung
(TH1-Immunaktivierung)

Allergene

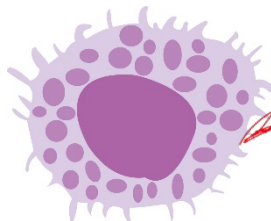
(bei Sensibilisierung)

Bakterien

Pilze

Xenobiotika
(z.B. Flammschutzmittel,
Biozide usw.)

Mastzelle



Histamin

Leukotriene

TGF- β

Serotonin u.a.

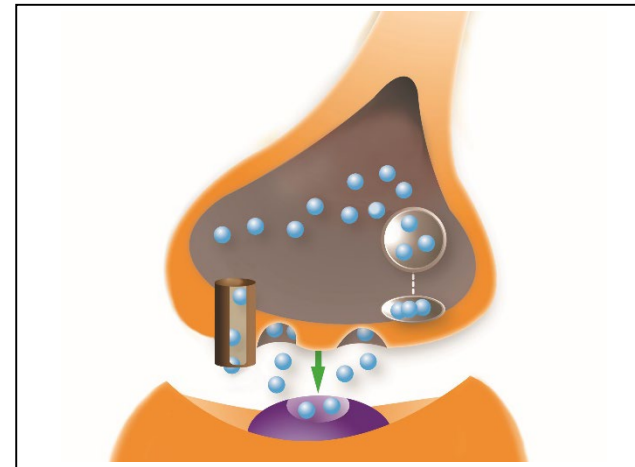
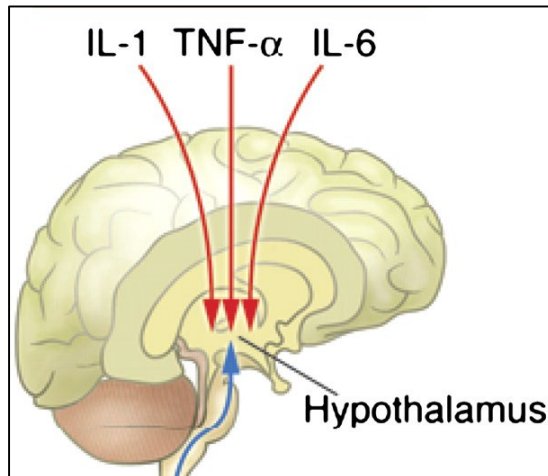
Entzündung durch
Mastzellaktivierung
(Typ I)-allergische
Entzündung

Proentzündliche Zytokine

Störung der Blut-Hirn-Schrankenfunktion

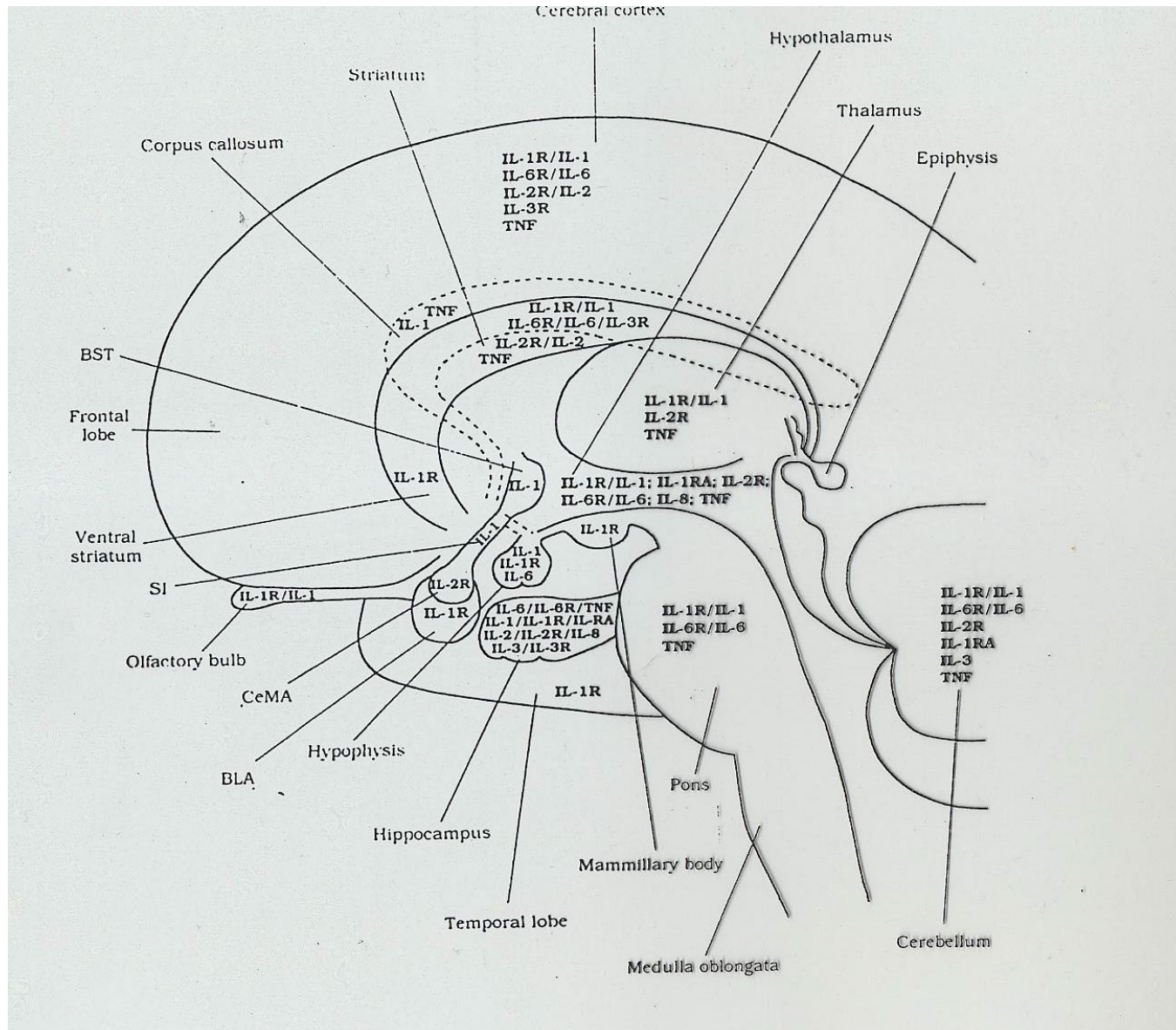
Direkte Wirkung an Zytokin-Rezeptoren im ZNS

Veränderung des Tryptophan-Serotonin-Stoffwechsels



Fatigue und depressive Symptomatik

Zytokinrezeptoren im ZNS



Tryptophan

Bluthirnschranke

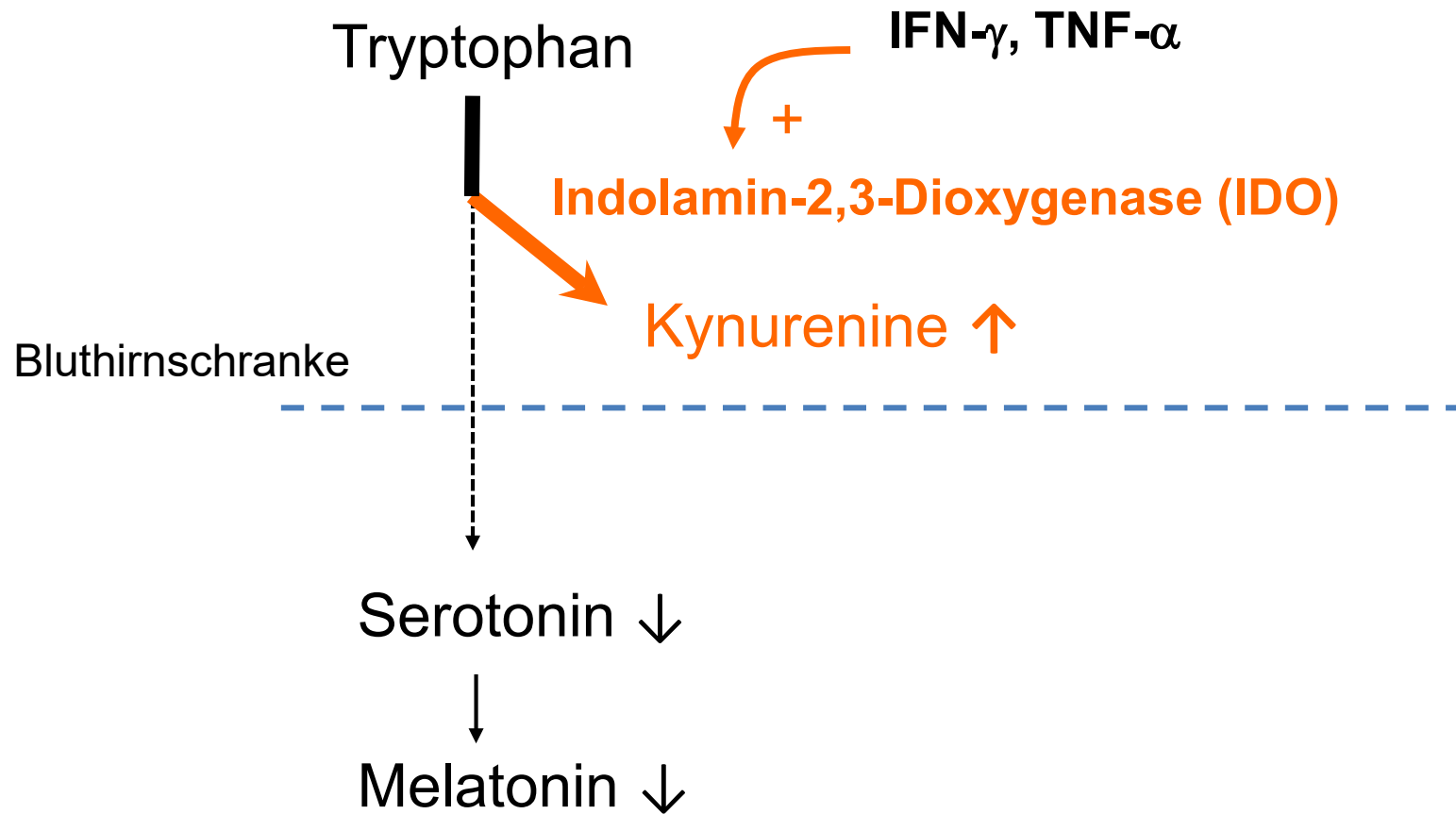


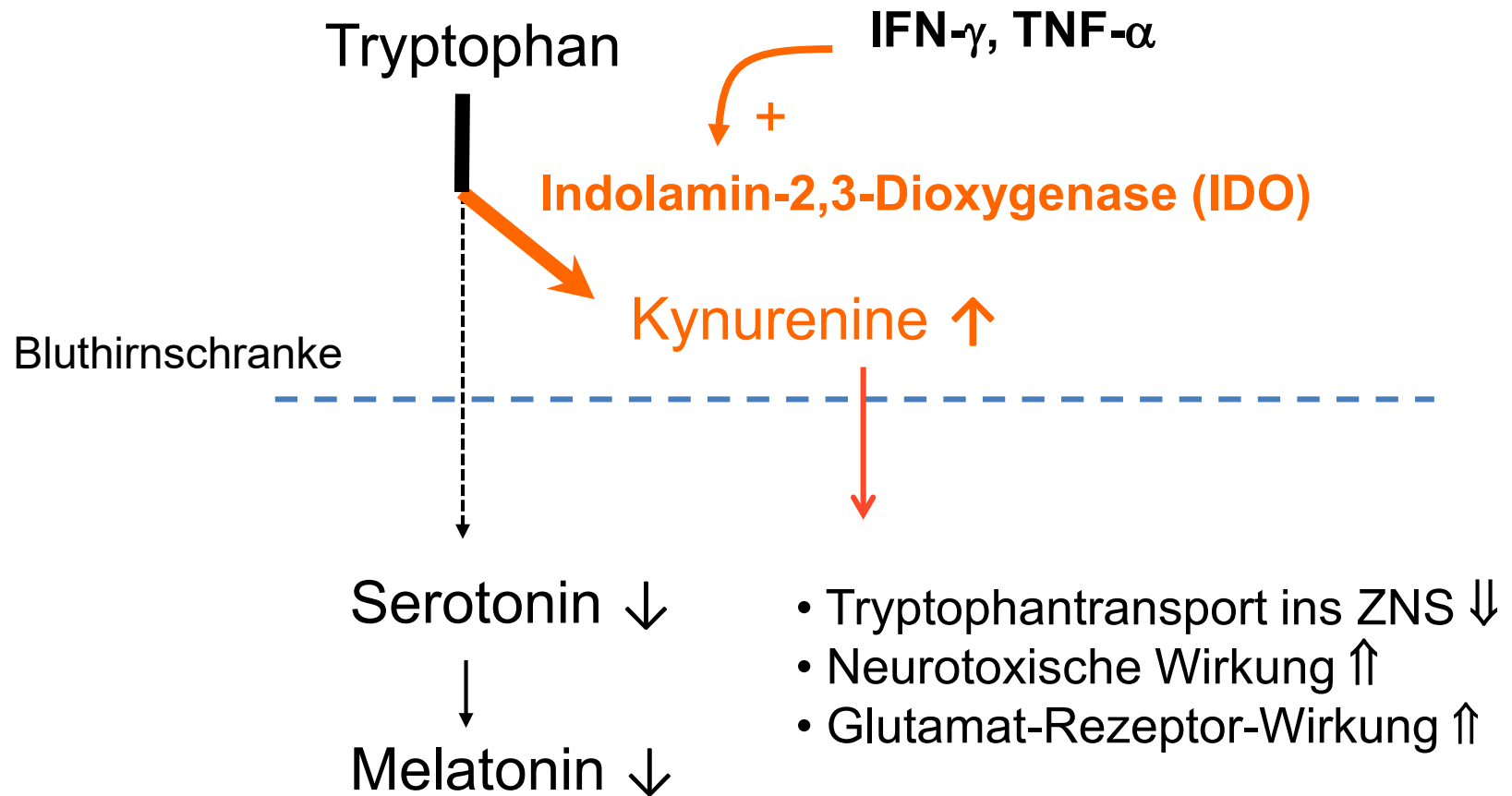
Serotonin

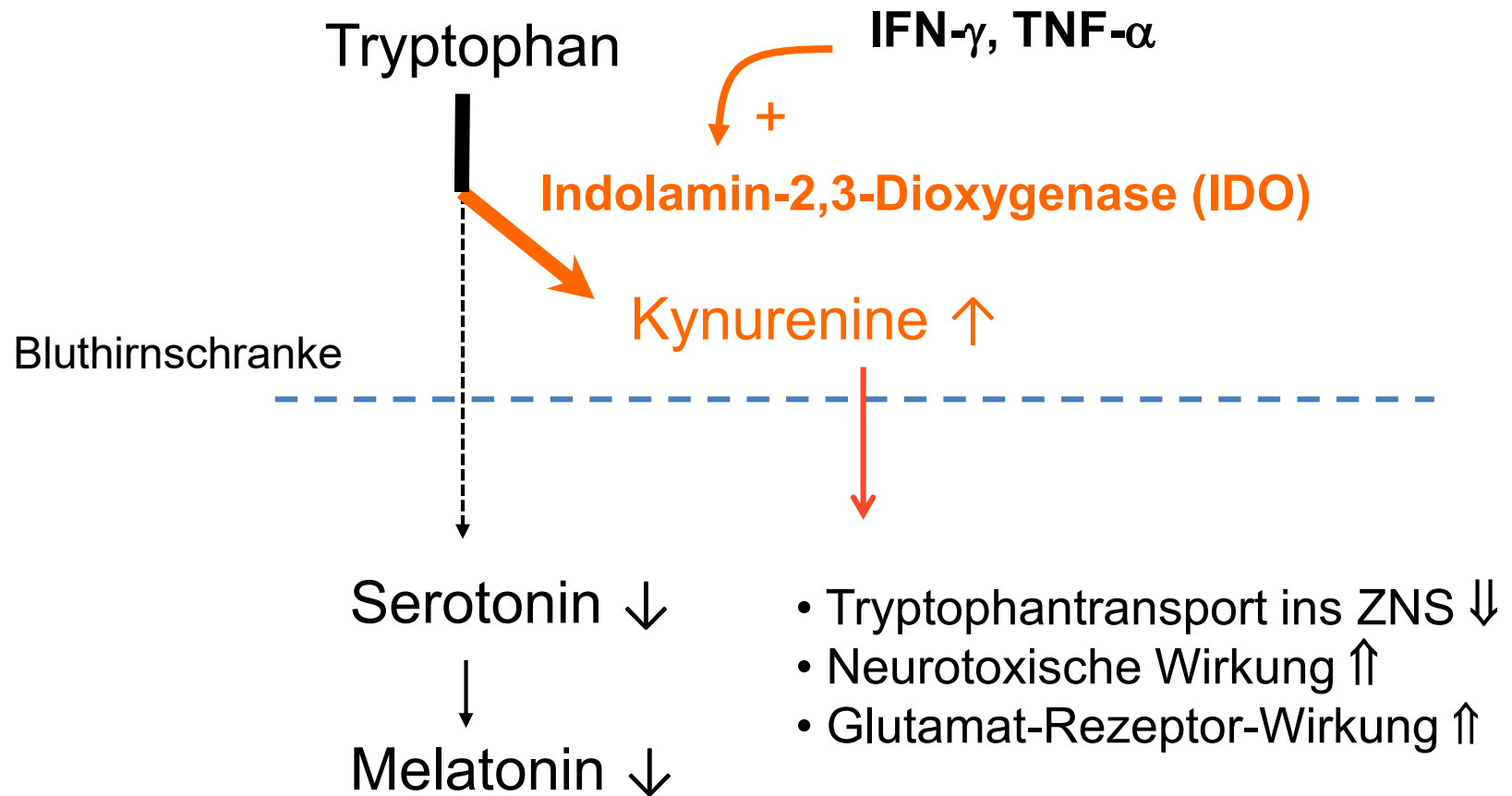


Melatonin

- Stimmung ↑
- Schlaf ↑
- Appetit ↑
- Sexualverhalten ↑







→ Fatigue, depressive Symptomatik

IDO-Aktivität, Tryptophan und Entzündungsmarker sind im Labor messbar

Serotonin i.S. ^o (HPLC)	84.2	µg/l	80 - 400
Tryptophan i.S./EDTA-Pl.	0.76	mg/dl	1.21 - 2.30

IDO-Aktivität

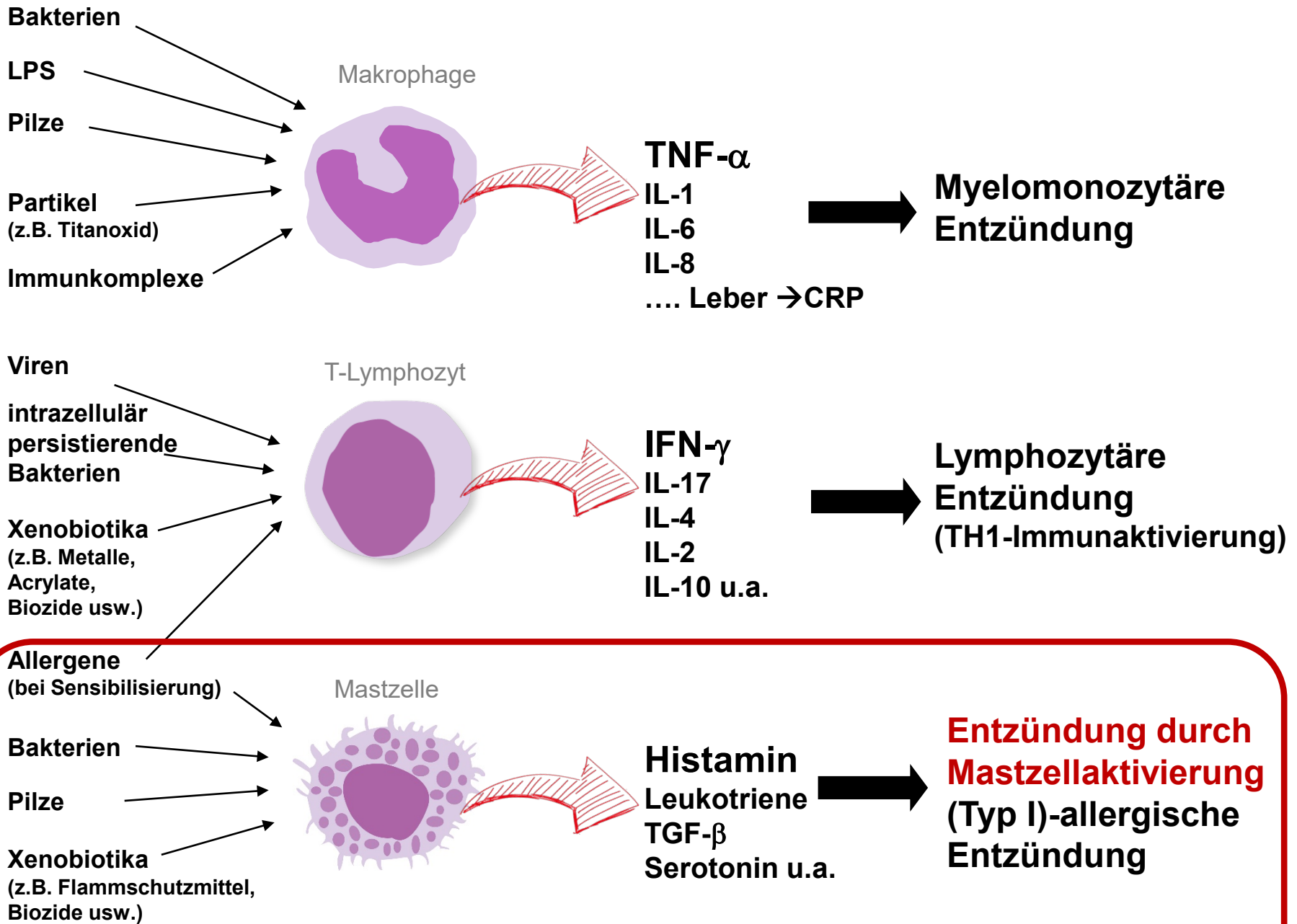
Der Test misst die Aktivität der Indolamin-2,3-Dioxygenase anhand des Tryptophan-Umsatzes nach 48 Stunden Mitogen-Stimulation.

Tryptophan (basal)	4.88	µg/ml	
Tryptophan (nach Aktivierung)	1.19	µg/ml	
Ratio basal / aktiviert	4.1		< 1.6

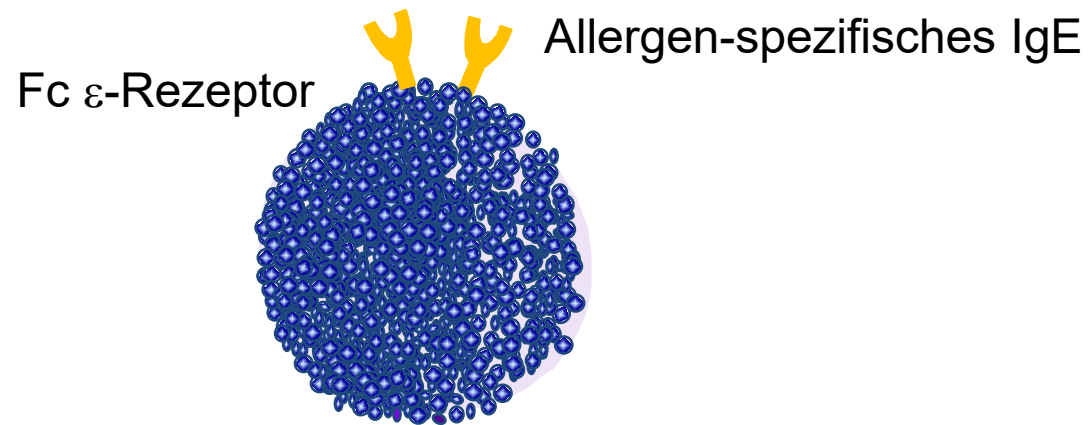
Bei erhöhter IDO-Aktivität wird Tryptophan beschleunigt abgebaut. Dies kann die Serotonin-Synthese hemmen. Die Metabolite des Tryptophan-Abbaus (Kynurenine) können eine depressive Symptomatik zusätzlich verstärken. Da eine Tryptophan-Supplementierung bei hoher IDO-Aktivität zu einer Akkumulation von Kynureninen führen kann, spricht diese Befundkonstellation gegen ihren therapeutischen Nutzen.

TNF-alpha i.S. (CLIA)	18.5	pg/ml	< 8.1
IP-10 i.S. (PIA)	1146	pg/ml	< 900

Hinweis auf eine systemische Immunaktivierung. Sowohl TNF-a als auch das durch IP-10 gemessene INF-g sind als starke Induktoren der IDO-Aktivität bekannt.

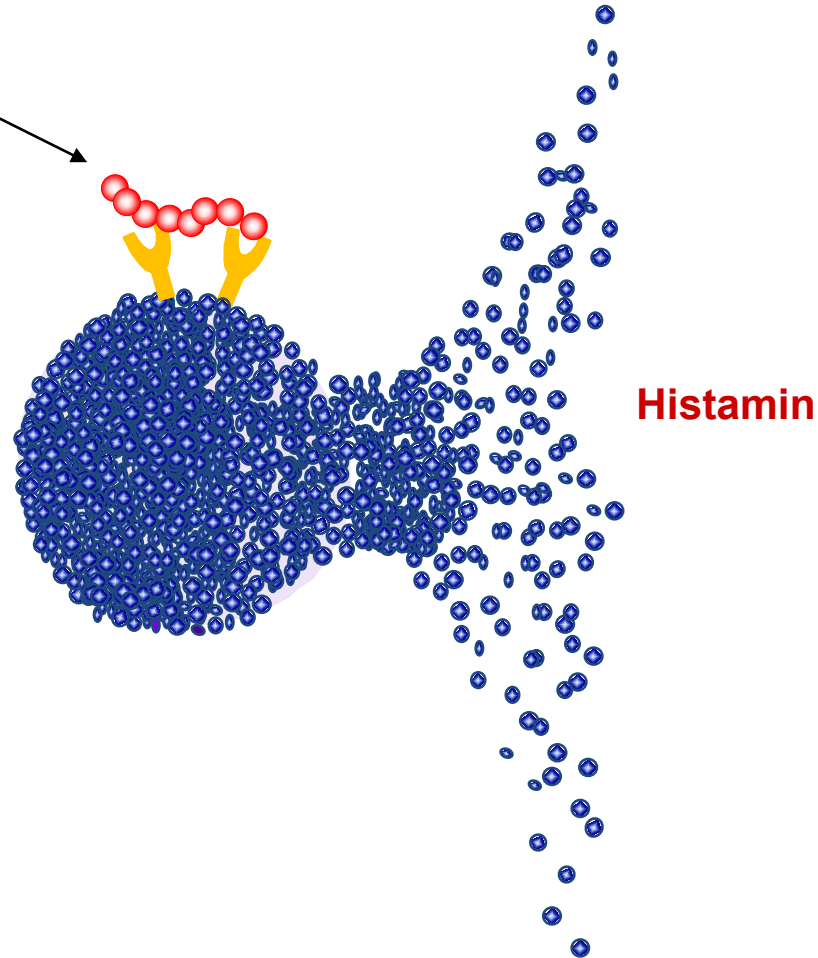


Mastzellen sind ubiquitär in nahezu jedem Gewebe vorhanden



Mastzellaktivierung

Allergene bei Bindung
an Mastzell-gebundenes IgE



Mastzellen werden vielfältigst aktiviert und sezernieren mehr als 40 Mediatoren

Allergene bei Bindung
an Mastzell-gebundenes IgE

Bakterien
LPS

Komplement
Anaphylatoxine

Neuropeptide

Substanz P

Endothelin-1

TNF- α , IL-1 u.a.

Oxytocin

Leukotriene

Prostaglandine

Cannabinoide

Adenosin

Histaminliberatoren

(Kontrastmittel, ASS Chemikalien,
Erdbeeren, u.v.a.)

IL-1, IL-2,
IL-3, IL-4,
IL-5, IL-6,
IL-8, IL-10,
IL-13, TNF- α ,

MIPs,

GM-CSF,

TGF- β ,

β FGF,

Histamin

VPF/VEGF,

PGD₂, LTB₄,

LTC₄, PAF,

Serotonin

ECP

Heparin,

Chondroitinsulfat,

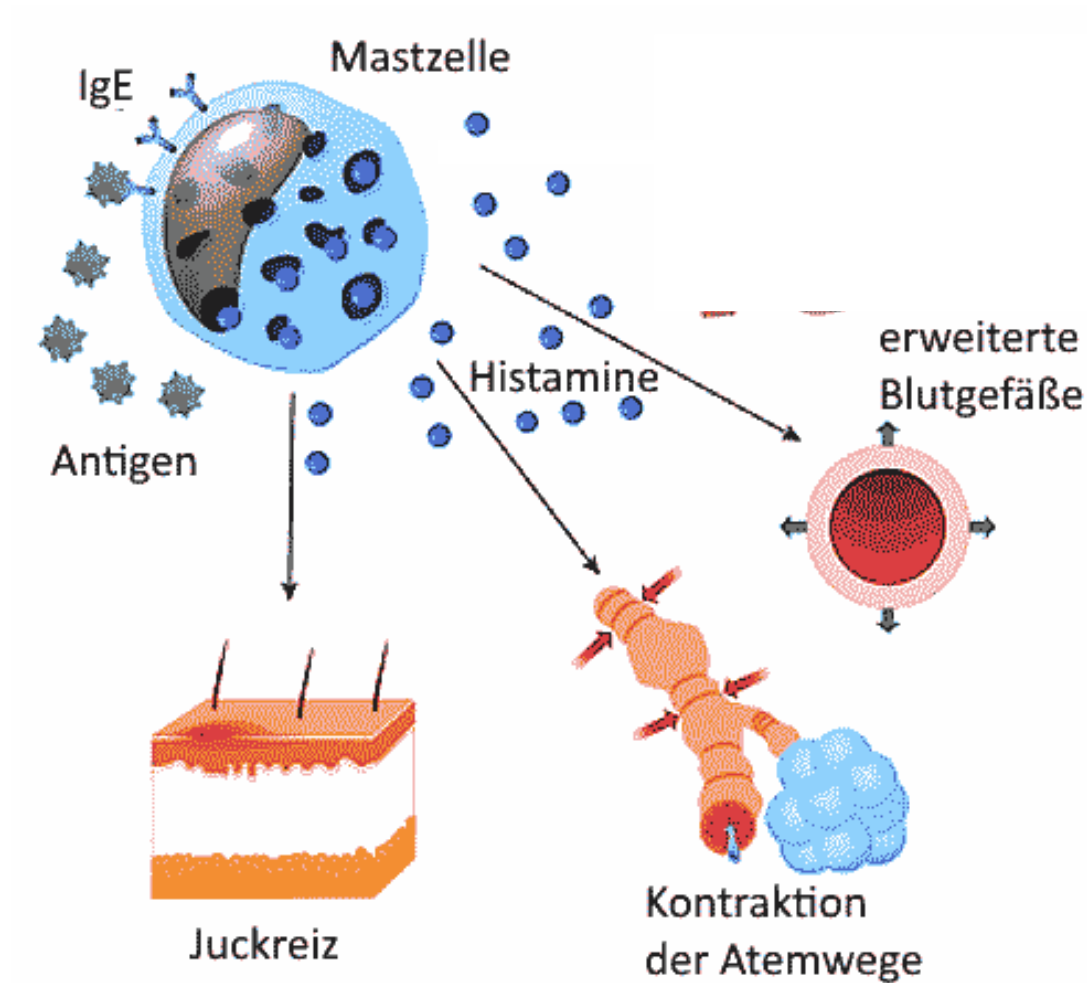
Chymase,

Tryptase,

Cathepsin G

Histamin ist der Leitmarker einer Mastzellaktivierung

„Histamin macht nicht nur die Allergiesymptome“ ?



Histamin macht viel mehr als nur Allergiesymptome, weil es über 4 Rezeptortypen wirkt.

H1-Rezeptoren:

Vasodilatation, Bronchuskonstriktion, Hautrötung, Tag-Nacht-Rhythmus
Erbrechen, Aktivierung HHN-Achse → Adrenalinfreisetzung aus Nebennieren,
NF κ B-Aktivierung in Makrophagen, IL1 und TNF- α -Ausschüttung

H2-Rezeptoren

Salzsäureproduktion im Magensatz, Herzschlag (positiv inotrop),
Reflextachykardie, Dillatation von Arteriolen, Aktivierung HHN-Achse

H3-Rezeptoren

zentrale Regulation des Hunger- und Durstgefühls, der Körpertemperatur und
des Blutdrucks.

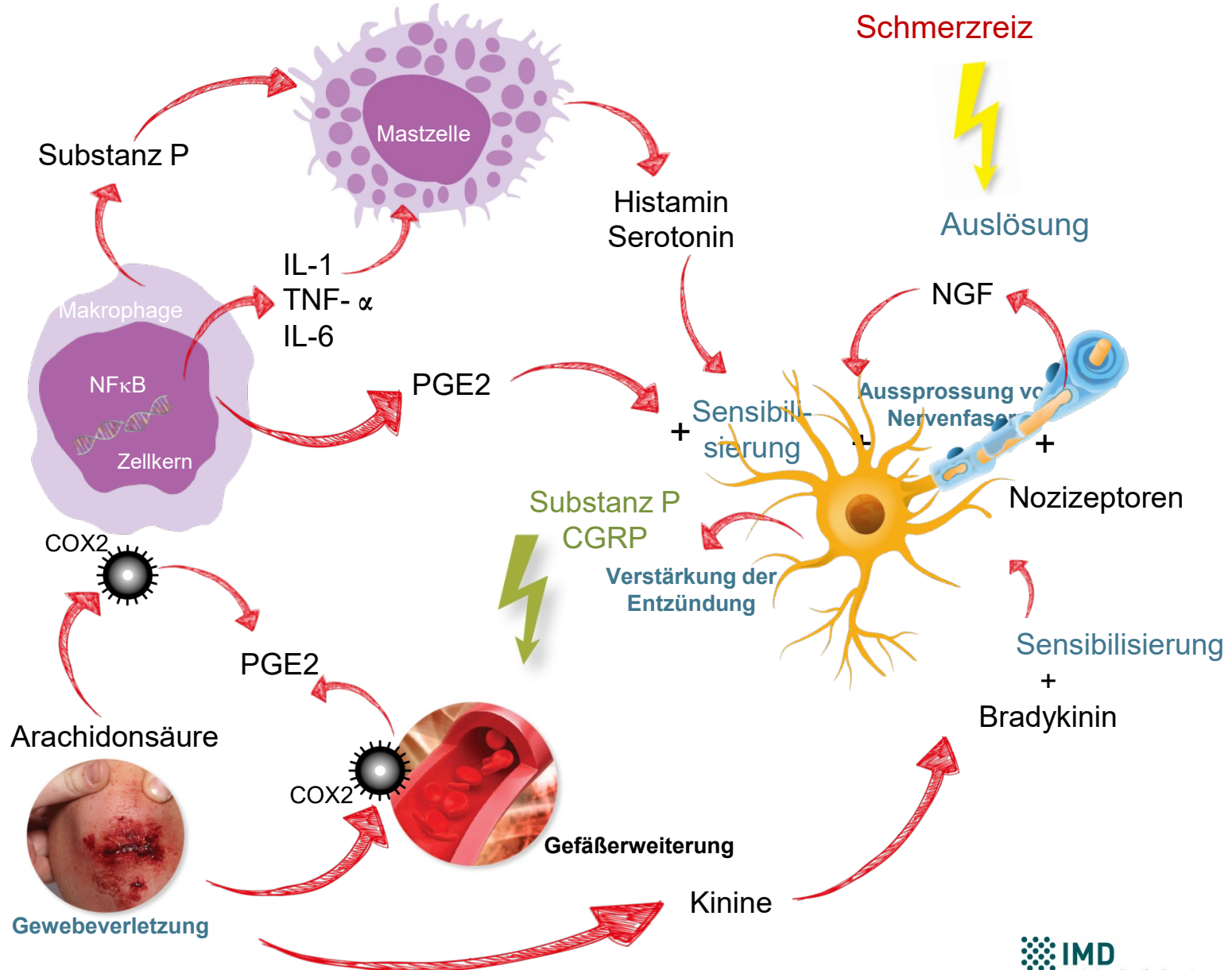
Rückkoppelnde Hemmung der Histaminausschüttung, Einfluss auf noradrenerge,
serotoninerge, cholinerge, dopaminerge und glutaminerge Neuronen, **Schmerz**
Fatigue, Gedächtnis.

H4-Rezeptoren

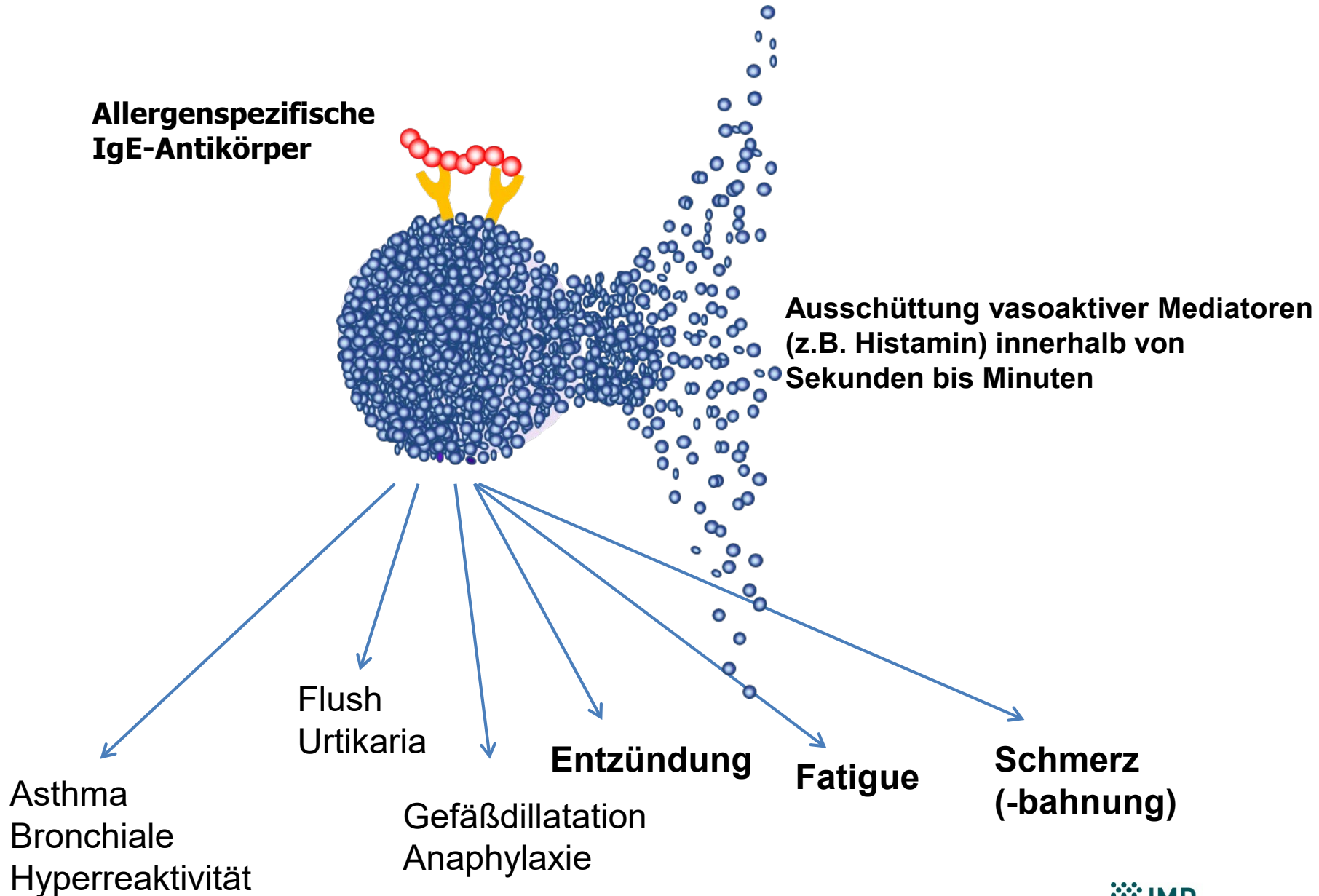
Chemotaxis für Mastzellen, Eosinophile und T-Zellen,
Vorkommen in Thymus, in der Milz, im Dünndarm und im Dickdarm

Nervensystem
Immunsystem

Bedeutung von Histamin und anderen Mastzellmediatoren für chronischen Schmerz



IgE-vermittelte Typ-I-Sensibilisierungen sind unterdiagnostiziert



(Atypische) Typ I-Allergien

Patient [REDACTED]		Tagebuch-Nr. 0326017916	Geburtsdatum/Geschlecht 13.04.1976 / MA	IMD Berlin MVZ Telefon 030 770 01-322 Fax 030 770 01-332 E-Mail info@imd-berlin.de																
Eingang [REDACTED]	Ausgang 28.01.19																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Untersuchung</th> <th>Ergebnis</th> <th>Einheit</th> <th>Referenzbereich*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IgE i.S. (FEIA) (3rd WHO)</td> <td>16.2</td> <td>kU/l</td> <td>< 85.0</td> </tr> <tr> <td> sx1 Inhalationsscreen CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß, Cladosporium herbarum, Hausstaubmilbe, Katzenschuppen, Hundeschuppen </td> <td><0.10</td> <td>kU/l</td> <td>< 0.35</td> </tr> <tr> <td> fx5 Nahrungsmittelscreening CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Eiklar, Milcheiweiß, Dorsch, Weizen- mehl, Erdnuss, Soja </td> <td><0.10</td> <td>kU/l</td> <td>< 0.35</td> </tr> </tbody> </table>					Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*	IgE i.S. (FEIA) (3rd WHO)	16.2	kU/l	< 85.0	sx1 Inhalationsscreen CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß, Cladosporium herbarum, Hausstaubmilbe, Katzenschuppen, Hundeschuppen	<0.10	kU/l	< 0.35	fx5 Nahrungsmittelscreening CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Eiklar, Milcheiweiß, Dorsch, Weizen- mehl, Erdnuss, Soja	<0.10	kU/l	< 0.35
Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich*																	
IgE i.S. (FEIA) (3rd WHO)	16.2	kU/l	< 85.0																	
sx1 Inhalationsscreen CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß, Cladosporium herbarum, Hausstaubmilbe, Katzenschuppen, Hundeschuppen	<0.10	kU/l	< 0.35																	
fx5 Nahrungsmittelscreening CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Eiklar, Milcheiweiß, Dorsch, Weizen- mehl, Erdnuss, Soja	<0.10	kU/l	< 0.35																	

Ist das ein Ausschluss einer IgE-vermittelten Allergie ?

derselbe Patient !

Untersuchung	Ergebnis	Einheit	Referenzbereich
Allergenspez. IgE-Ak Schimmelpilze			
m1 Penicillium chrysogenum CAP-Klasse 4 (SEHR HOCH): 17.51 - 50.00 kU/l	34.43	kU/l	< 0.10
m2 Cladosporium herbarum CAP-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.1	kU/l	< 0.10
m3 Aspergillus fumigatus CAP-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.1	kU/l	< 0.10
m4 Mucor racemosus CAP-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.1	kU/l	< 0.10
m6 Alternaria alternata CAP-Klasse 3 (HOCH): 3.51 - 17.50 kU/l	7.43	kU/l	< 0.10
m11 Rhizopus nigricans CAP-Klasse 1 (GERING): 0.35 - 0.70 kU/l	0.56	kU/l	< 0.10
pax5 Chemikalienmischung CAP-Klasse 0 (NEGATIV) Die Mischung enthält: Isocyanat TDI, Isocyanat MDI, Isocyanat HDI, Phthalsäureanhydrid	<0.1	kU/l	< 0.35
pax6 Desinfektionsmittelmischung CAP-Klasse 3 (HOCH): 3.51 - 17.50 kU/l Die Mischung enthält: Ethylenoxid, Phthalsäureanhydrid, Formaldehyd, Chloramin T	5.65	kU/l	< 0.35
w1 Ambrosie, beifußblättrig CAP-Klasse 3 (HOCH): 3.51 - 17.50 kU/l	12.54	kU/l	< 0.10
e201 Kanarienvogelfedern CAP-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.1	kU/l	< 0.10
e82 Kaninchenepithelien CAP-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.1	kU/l	< 0.10
e3 Pferdeschuppen CAP-Klasse 0 (NEGATIV)	<0.1	kU/l	< 0.10
e78 Wellensittichfedern CAP-Klasse 5 (SEHR HOCH): 50.01 - 100.00 kU/l	76.3	kU/l	< 0.10
d70 Acarus siro	<0.1	kU/l	< 0.10

Typ IV-Allergien – zu wenig beachtet !

Contact Dermatitis. 1999 May;40(5):269-72.

Chronic fatigue syndrome and nickel allergy.

Marcusson JA¹, Lindh G, Evengård B.

Neuro Endocrinol Lett. 1999;20(3-4):221-228.

Mercury and nickel allergy: risk factors in fatigue and autoimmunity.

Sterzl I¹, Procházková J, Hrdá P, Bártová J, Matucha P, Stejskal VD.

Contact Dermatitis. 2000 Jan;42(1):56-7.

Chronic fatigue syndrome and nickel allergy.

Uter W.

Br J Dermatol. 1996 Sep;135(3):423-7.

Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold.

Möller H¹, Björkner B, Bruze M.

Typ IV-Allergien auf Haptene (Halballergene)

