



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Immunologische Aspekte zum Fibromyalgiesyndrom

---Kommunikation von Immunsystem und Zentralnervensystem?

Dr. med. Haili Wang, Prof. Dr. med. Marcus Schiltenwolf
Schmerztherapie

Department für Orthopädie, Unfallchirurgie und Paraplegiologie
Universitätsklinikum Heidelberg





Immunsystem und Wohlbefinden

“What’s the matter? You don’t seem like yourself today.”

“Yeah. It’s nothing. Don’t worry about it.”

“Well, something’s definitely bothering you.”

“I don’t know. I’m just sort of feeling low.”

“Hmm....Maybe you’re coming down with something.”

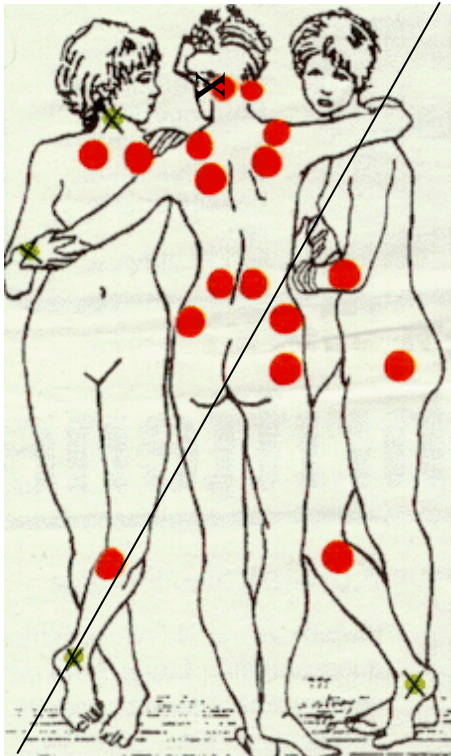
➤ **Activation of the immune system gives rise to other biological changes that result in “feeling low”.**

Anisman H. J Psychiatry Neurosci 2009;34(1):4-20





Neue Definition: Fibromyalgiesyndrom



ICD: M79.70

AMWF - S3 - Leitlinien (Eich et al. Schmerz, 2008 22:255-266)

- Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen > 3M
- Steifigkeits- und Schwellungsgefühl der Hände, Füße, Gesicht
- Müdigkeit und Schlafstörung
 - *Somatische Symptome der Depression ?*

Neue ACR – Klassifikationskriterien (Wolfe 2010):

- Chronische Schmerzen in mehreren Körperregionen > 3 M
- Widespread pain index (WPI) ≥ 7 + symptom severity (SS) ≥ 5 oder
- WPI 3-6 + SS ≥ 9
 - *Klassifizierung sehr hermetisch...*

Symptombasierte Kriterien!





Ätiopathogenese und Pathophysiologie von FMS

Gesichert

- Biopsychosoziales Modell
 - Psychosozialer Stress
 - Gestörte Schmerzverarbeitung
 - Frühe Gewalterfahrungen?
 - Lernmechanismen
 - Affektive Störungen
 - Somatisierung
- Störungsmechanismen
 - Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse
 - Wachstumshormonsystem
 - Autonomes Nervensystem

Nicht gesichert / widerlegt

- Genetik
- Schilddrüsenhormonsystem
- Weibliche Sexualhormone
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
- Borrelieninfektion
- Virale Infektionen
- Kosmetische Brustimplantate
- Zervikale Spinalkanalstenose
- Strukturelle Muskelveränderungen

(Sommer et al., Der Schmerz 2008;22;3:267)

Widersprüchlich

- **Zytokine**
- Neuropeptide
- Dopaminerges System
- Serotoninsystem
- Aminosäuren
- Metabolische Muskelalterationen
- Muskelanspannung





Zytokine und FMS?

- Immunologische Botenstoffe und Marker
- Pro-inflammatorische Zytokine (TH1-Zytokine)
 - TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IFN- γ
- Anti-inflammatorische Zytokine (TH2-Zytokine)
 - IL-4, IL-10
- Viele Eigenschaften:
 - Vermitteln und regulieren Immun- und Entzündungsreaktionen
 - Wirken pleiotrop über Bindung an spezifische Zytokinrezeptoren
 - Werden von unterschiedlichen Zellen produziert
 - Führen zu variablen Effekten auf ein und dieselbe Zielzelle
 - Funktionieren über Zytokin-Kaskaden
 - Interaktion antagonistisch, additiv und synergistisch
 - Zytokin-Sekretion ist kurz und selbstlimitierend
- Zytokine spielen zentrale Rolle bei „illness response“ bzw. „sickness behaviour“
(Dantzer 1998, Lorton 2008)





„Illness response“ und Fibromyalgiesyndrom

- Fieber
- verminderter Appetit
- Anorexie
- Gewichtsverlust
- Müdigkeit
- Schlafstörungen
- verlangsamte Bewegung
- vermindertes Interesse an körperlichen Aktivitäten
- vermindertes Interesse sozialer Umgebung
- Libidoverlust
- gestörte kognitive Fähigkeiten
- Dysphorie
- Anhedonie und depressive Stimmung

(Dantzer 1999, Yirmiya 2000, Dantzer 2001, Dantzer 2003, Lorton 2008)





Zytokine und FMS?

Zytokin	Assoziation zum Fibromyalgiesyndrom
IL-1 β	Hyperalgesie, Fatigue, Fieber, Myalgie, Schlafstörung, (Norepinephrine und Epinephrine stimulieren IL-1 β Freisetzung und ACTH Produktion)
IL-1ra	Stress , Inhibition von IL-8 Expression
IL-2	Myalgie, kognitive Dysfunktion
IL-6	Stress , Fatigue, Hyperalgesie, Depression (Norepinephrine, Epinephrine und SP stimulieren IL-6 Freisetzung) aktivieren sympathisches Nervensystem, assoziiert mit Disability
IL-8	mediert sympathetische Schmerzen, blockiert durch IL-1ra
IL-10	Blockieren Schmerzen, reduzieren IL-6 and TNF- α Produktion
TNF- α	Stress , reguliert SP Expression (Norepinephrine und Epinephrine stimulieren ihre Freisetzung)
Interferon	Stress , Ängstlichkeit, konginitive Dysfunktion





Ziele unserer Studien

- Untersuchung der systemischen Zytokine bei Patienten mit chronischen Schmerzen (Fibromyalgie, Rückenschmerzen)
 - Longitudinal über 6 Monate
- Analyse des Verlaufs von Zytokin Spiegel
 - zu Schmerz, Depression, Rückenfunktion, Lebensqualität

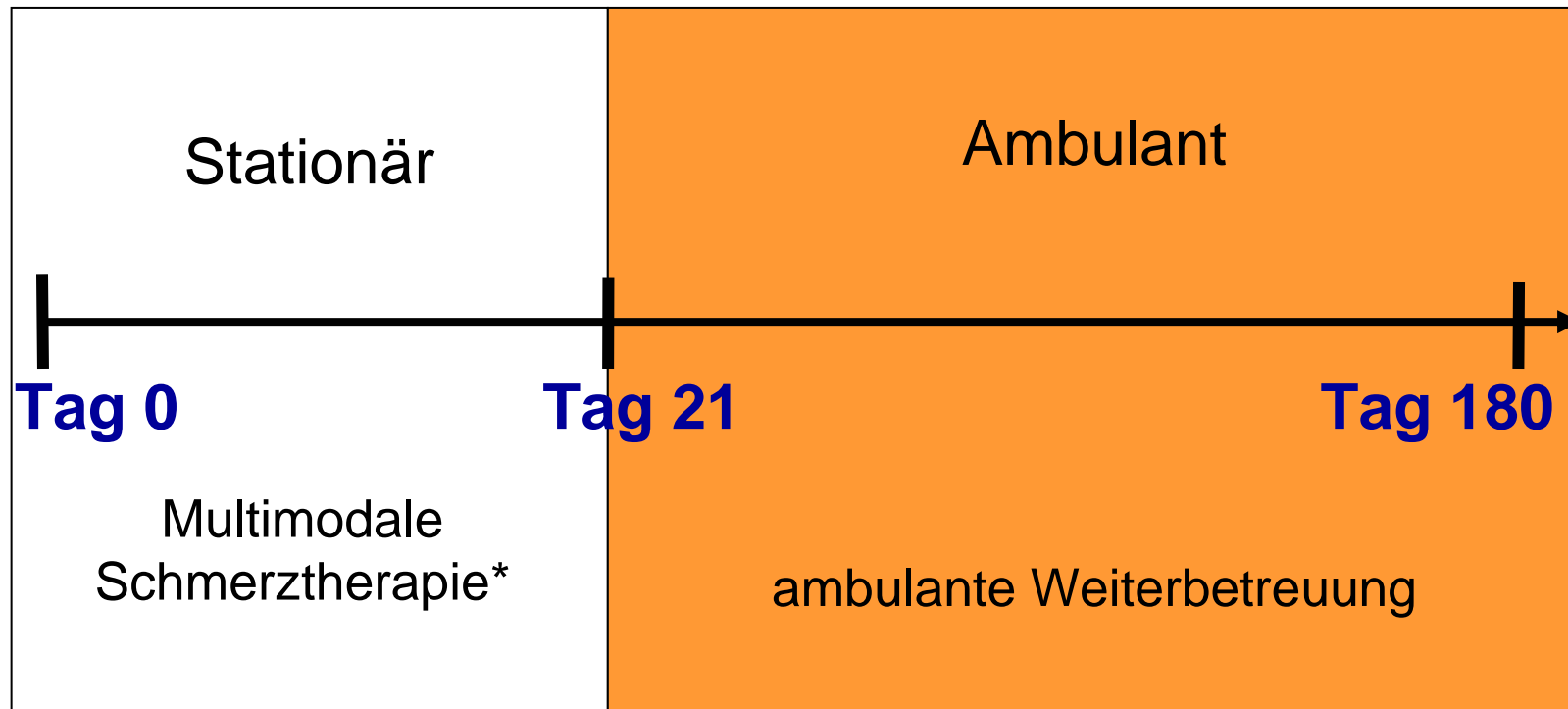
Hypothese:

- Zytokine spielen eine Rolle bei FMS und Rückenschmerz
- Zytokine haben prognostischen Wert für Diagnose und Therapie





Studienablauf



- *Besteht aus Übungstherapie, Psychotherapie
 - Gruppen- und Einzeltherapie
 - 4 x 25 Stunden / Woche

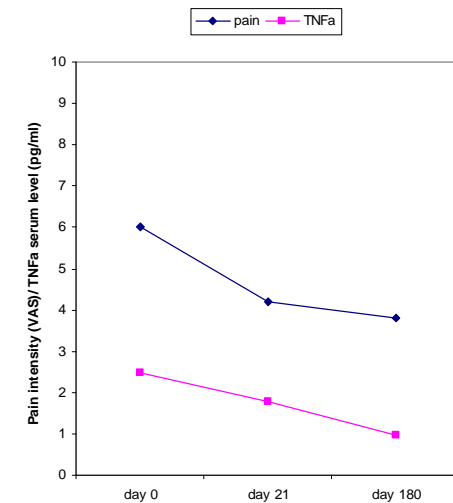
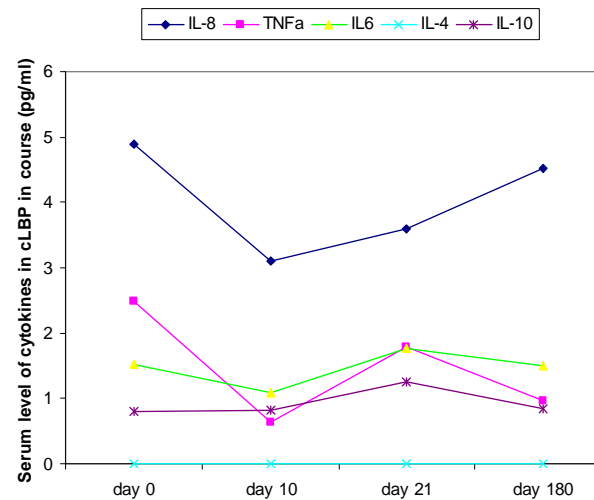
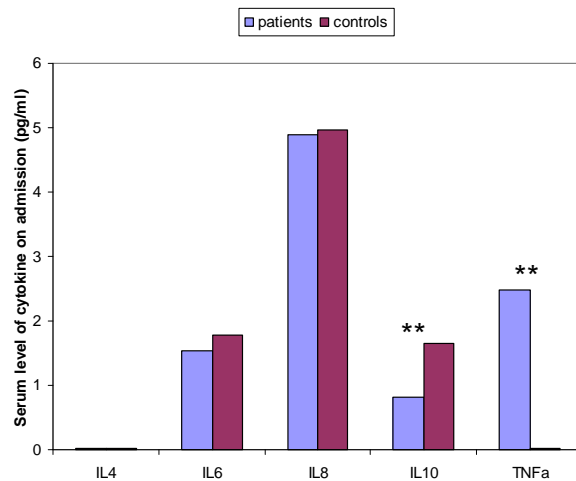
Messparameter: Zytokin-Serumspiegel, Depressionsskala, Schmerzintensität, Lebensqualität





Zytokin-Profile in chronischen Rückenschmerzen

CR n=120 Kontrolle n=120



TNF- α \uparrow IL-10 \downarrow

Schmerz, Alter, Geschlecht, Body Mass Index, Nikotin/Alkoholkonsum korrelierten nicht mit TNF- α /IL-10 Serumspiegel.

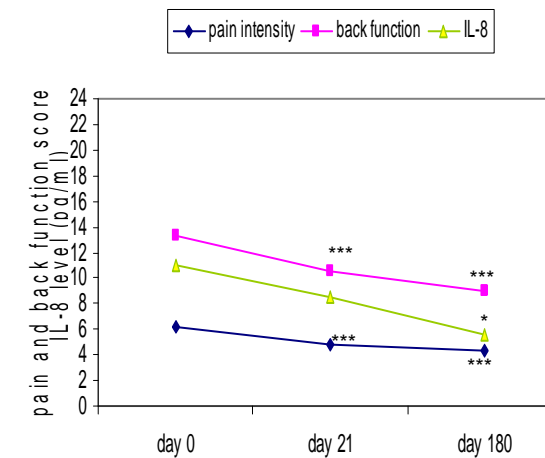
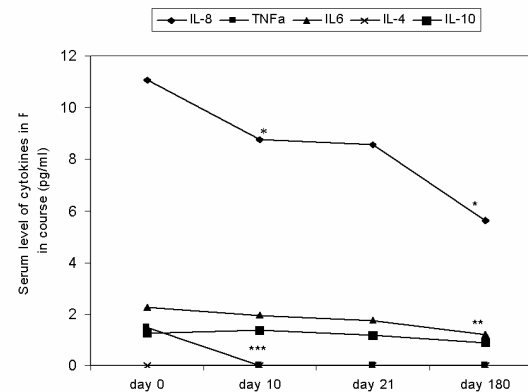
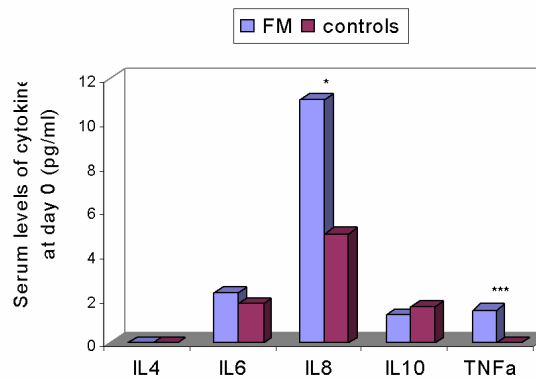
Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The Role of TNF-a in Patients With Chronic Low Back Pain—A Prospective Comparative Longitudinal Study. Clin J Pain Volume 24, Number 3, March/April 2008





Zytokin-Profile in Fibromyalgiesyndrom

FMS n=20 Kontrolle n=20



TNF- α \uparrow IL-8 \uparrow

Keine Korrelation zwischen Schmerz, Rückenfunktion und Zytokinspiegel von IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α . Einzige Korrelation von IL-8 und Schmerz.

Wang H, Moser M, Schiltenswolf M, Buchner M.
The course of circulating cytokine levels referred to pain in patients with fibromyalgia – a prospective longitudinal study over 6 months. Journal of Rheumatology 2008 June 35:7

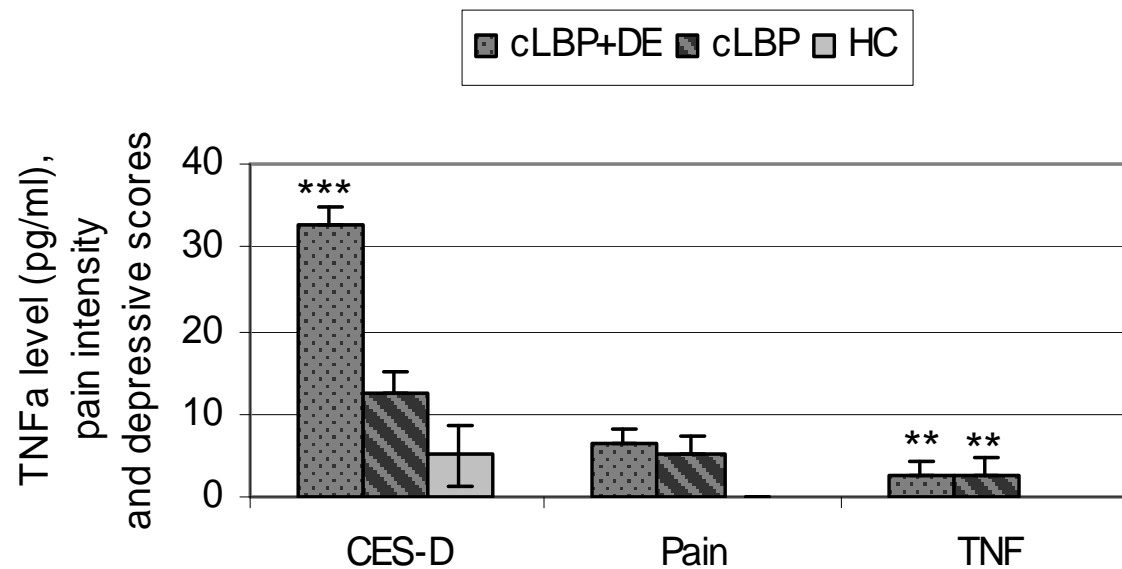
Wang H, Buchner M, Moser M, Daniel V, Schiltenswolf M.
The role of IL-8 in patients with Fibromyalgia –a prospective longitudinal study of 6 months.
The Clinical Journal of Pain, 2009 Jan Vol 25:1:1-4





Hat Depression Einfluss auf Zytokin-Profile ?

Psychosoziale Faktoren sind hauptsächliche Gründe für Chronifizierung von chronischen Schmerzen, wobei Depressionen eine große Rolle spielen (Airaksinen 2006)

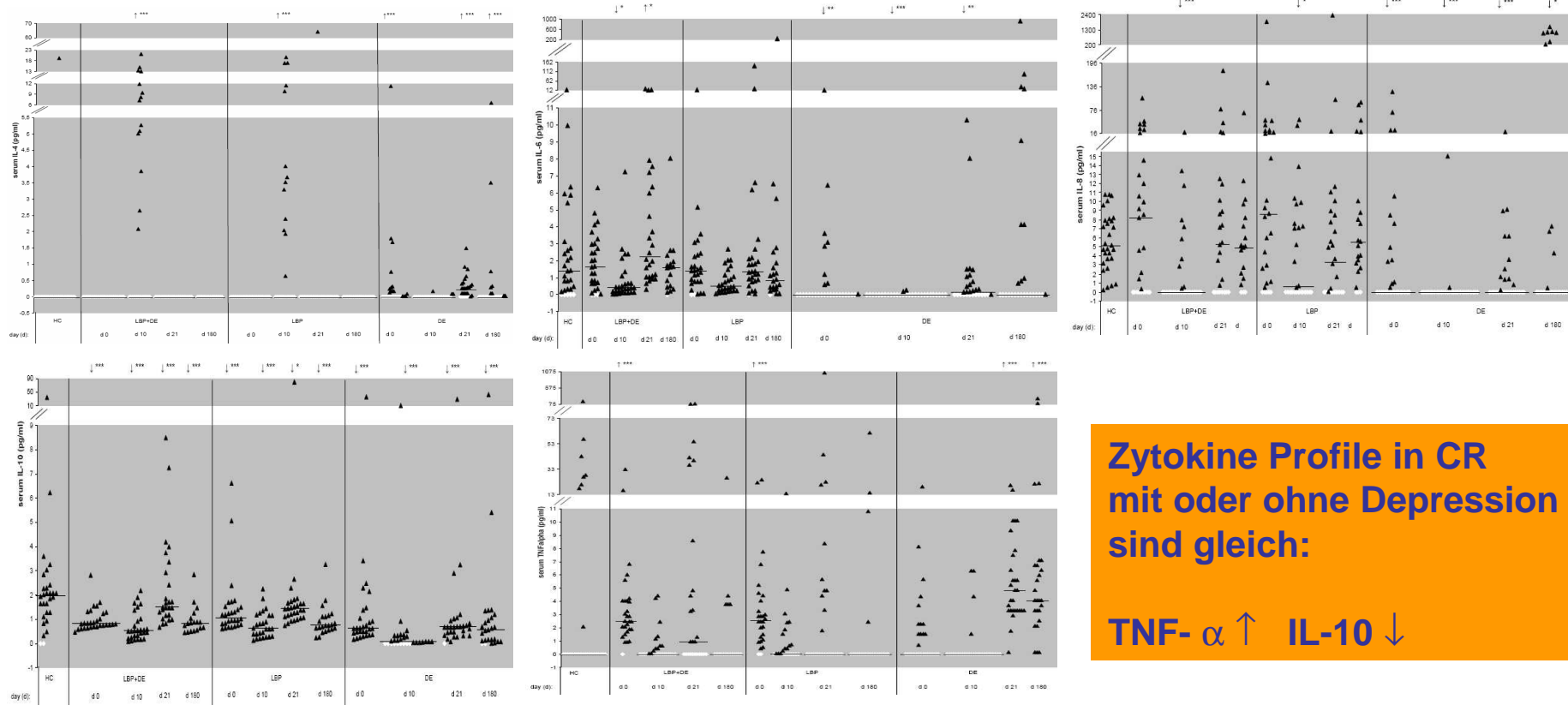


Wang H, Ahrens C, Rief W, Gantz S, Schiltenswolf M, Richter W.
Influence of depression symptoms on serum Tumour Necrosis Factor-alpha of patients with chronic low back pain.
Arthritis Research & Therapy 2010 12:R186





Zytokin-Profile in CR+Depression



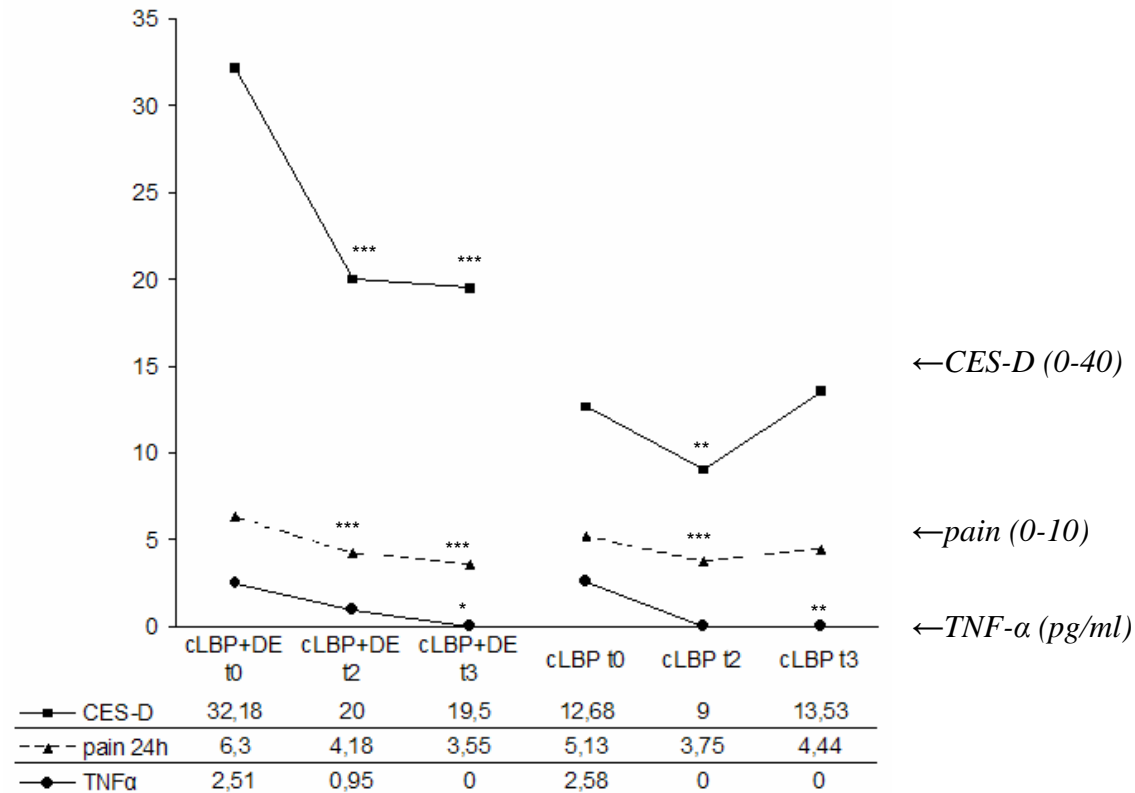
Zytokine Profile in CR mit oder ohne Depression sind gleich:

TNF- α \uparrow IL-10 \downarrow





Hat Depression Einfluss auf Therapieerfolg?

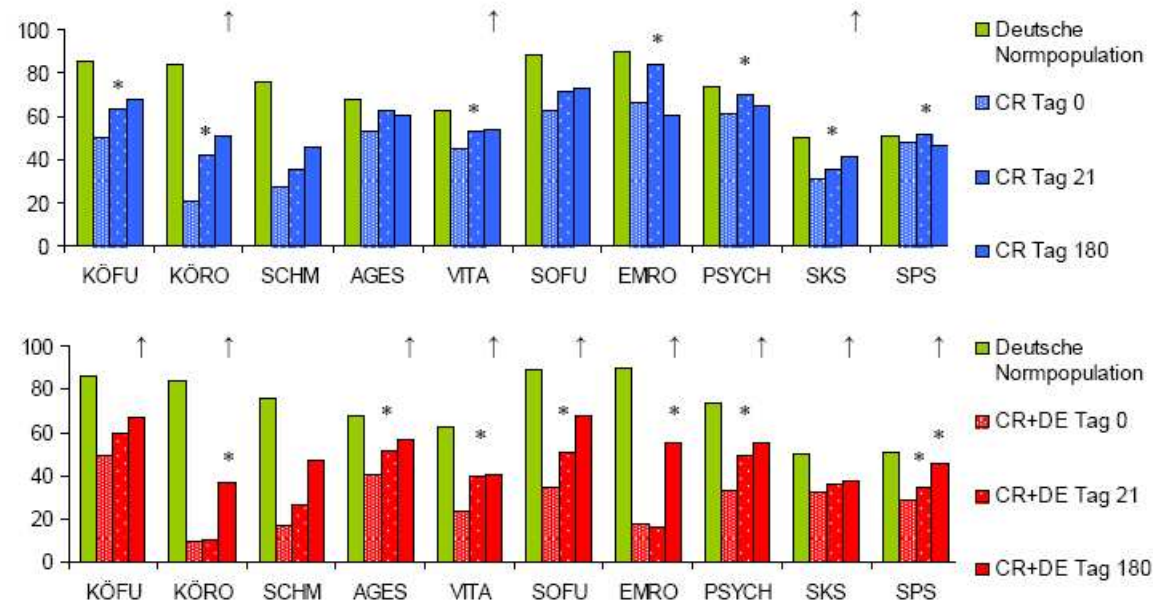


Wang H, Ahrens C, Rief W, Schiltenswolf M. Arthritis Res Ther. 2010 Oct 11;12(5):R185.
[Influence of comorbidity with depression on interdisciplinary therapy: outcomes in patients with chronic low back pain.](#)





Hat Depression Einfluss auf Therapieerfolg?



Ahrens C, Schiltewolf M, Wang H. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36) bei chronischen Rückenschmerzen und gleichzeitiger Depression. Schmerz 2010 24:251-256





Nein, Depressive Patienten profitieren mehr

	Parameter im Verlauf	CR+DE (n=29)	CR (n=29)
TNF-α	Tag 0/10 stationär Tag 0/21 stationär Tag 0/180 Gesamtverlauf	↓*** n.s. ↓*	↓*** n.s. ↓**
ADS	Tag 0/21 stationär Tag 0/180 Gesamtverlauf	↓*** 39% ↓*** 43%	↓** 31% n.s. (3% ↓)
Schmerz 24h	Tag 0/21 stationär Tag 0/180 Gesamtverlauf	↓*** 36% ↓*** 49%	↓*** 26% n.s. (15% ↓)
Schmerz 7d	Tag 0/21 stationär Tag 0/180 Gesamtverlauf	↓*** 31% ↓* 17%	↓*** 41% n.s. (11% ↓)
RDQ	Tag 0/21 stationär	↓*** 35%	↓** 25%
SF-36 PCS scale	Tag 0/21 stationär Tag 0/180 Gesamtverlauf	n.s. (8% ↑) ↑*** 13%	↑* 17% ↑* 25%
SF-36 MCS scale	Tag 0/21 stationär Tag 0/180 Gesamtverlauf	↑*** 25% ↑*** 57%	↑** 11% n.s. (4% ↑)

↑ = Anstieg, ↓ = Abfall, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$, n.s. = nicht signifikant

Es scheint so, dass beim Vorliegen einer Depression die multidisziplinären Inhalte der Schmerztherapie einen besonders nachhaltigen Effekt auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen können.





Zusammenfassung

- Chronische Aktivierung des Immunsystems bei FMS und CR
 - TH1-/TH2- Balance in Richtung TH1-Immunität (TNF- α ↑, IL-8↑, IL-10↓)
 - Keine Korrelationen zwischen TNF- α /IL-8 und Schmerz, Depression
- Multimodale Schmerztherapie reduziert:
 - den inflammatorischen Zustand,
 - Schmerzintensität,
 - Depressivität
 - mentale Dysfunktion

ohne Zytokin spezifische Intervention!





Mögliche Mechanismen ?

Depression?

Zytokin↑ ?

Schmerz?

Medikamente?

Zytokin↓ ?

Bewegung?

Das Immunsystem spielt scheinbar auf Zytokine-Ebene (auf zellulärer Ebene) eine Schlüsselrolle bei Erkrankungen aus dem somatoformen Formenkreis, die genauen Spielregeln verstehen wir aber bei weitem noch nicht (Grabar 2002)





Körperliche Symptome ohne organisches Korrelat?

- Chronischer Stress mögliche Ursache für somatoforme Störungen

Hellhammer 1997

- Schmerz: wirkt wie Stress?

- verringert basale Aktivität der HPA-Achse
 - reduziert protektive Wirkungen von Glukokortikoiden
 - Schmerzwahrnehmung wird sensibilisiert
 - Erschöpfungssymptomatik wird hervorgerufen

Hellhammer 1999

- Depression: progressive Desensitivierung der HPA-Achse

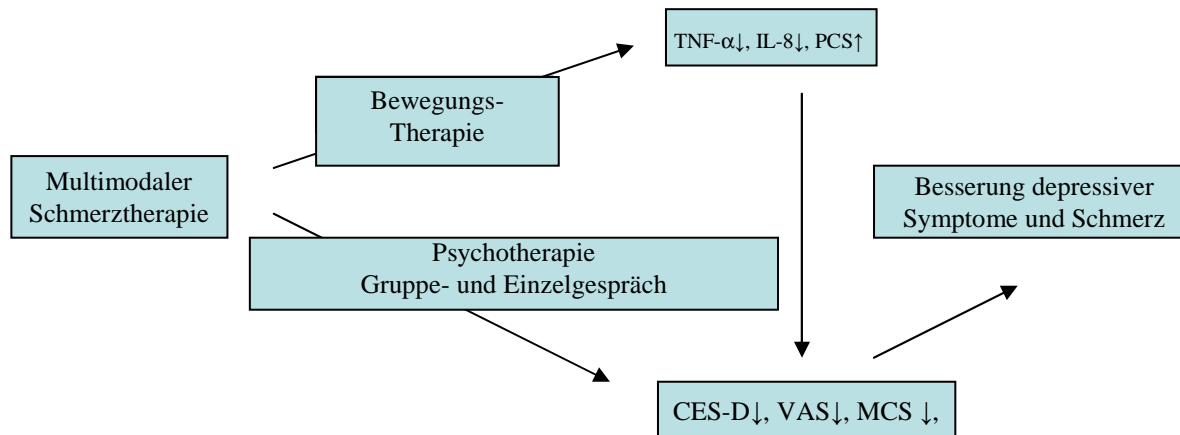
Kapfhammer & Gündel 2001

Hypocortisolismus bei FMS (Symptomtriade):
Müdigkeit, Schmerzen, ↑ Stressanfälligkeit





Unser Erklärungsmodell des Therapieerfolgs



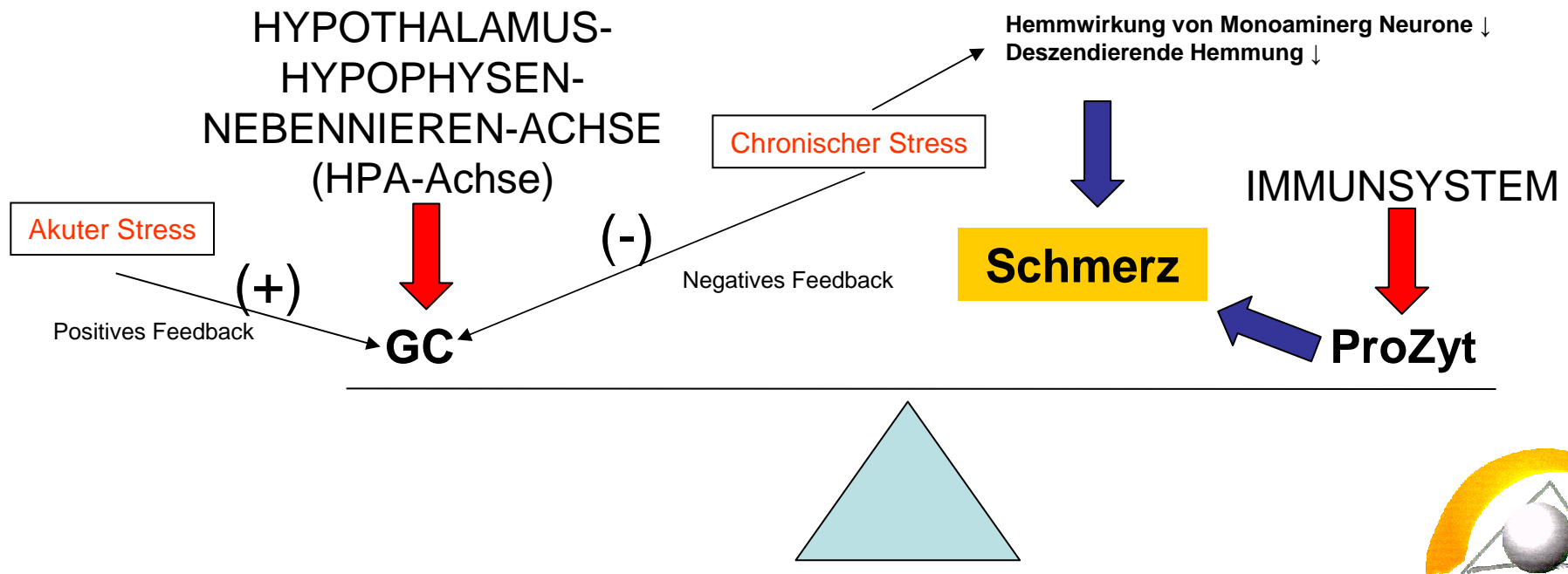
- **Stärkerer Einfluss von körperlicher Bewegung auf TNF-α und IL-8 Spiegel**
- **Stärkerer Einfluss von Psychotherapie auf Stimmung, Wohlbefinden, Schmerz**





Feedback-Kontrolle zwischen Glucocorticoiden und proinflammatorischen Zytokinen

- Zytokine verbinden das Immunsystem mit der HPA-Achse,
- proinflammatorische Zytokine (ProZyt) aktivieren die HPA-Achse auf allen Ebenen,
- so dass Glucocorticoide freigesetzt werden, was überschießende Immunreaktion kontrolliert.





Schlussfolgerung

- Zytokin-Hypothese im Rahmen der Schmerz- und Depressionsgenese bei FMS und chronischen Rückenschmerzen in Frage gestellt.
- Zytokin-Veränderungen sind Konsequenz des Wechselspiels von chronischer Stresse und Bewegungsmangel.
- Zytokin-Serumspiegel haben keine prognostische Werte für Diagnose und Therapie!





Fazit für die Praxis

Multimodale Schmerztherapie

- normalisiert die veränderten Zytokin - Serumspiegel
- lindert Schmerzen und Depressivität
- verbessert Rückenfunktion

Eine (nebenwirkungsreiche) medikamentöse Therapie mit Zytokinantagonisten verliert ihre Begründung.

Dennoch sollte dieser Aspekt hinsichtlich einer Nutzen-Risiko-Analyse weiter untersucht und aufgeklärt werden.

Wang H, Schiltewolf M.
Zur Rolle der Zytokine bei Patienten mit Rückenschmerz und Fibromyalgie.
Schmerz 2010 24:276-278

Wang H, Schiltewolf M.
Anti-Interleukin-17-therapy for degenerated and herniated human intervertebral disc tissues?
Arthritis Rheum. 2010 Nov 12

