

Manfred Schedlowski

Wertvolle Aversion

Auch das menschliche Immunsystem kann lernen. Wie es dafür mit dem Gehirn kommuniziert, lässt sich mithilfe der klassischen Konditionierung untersuchen. Immunreaktionen und Krankheitsverläufe besser zu verstehen ist das Ziel.

Bereits im Jahr 1886 publizierte der amerikanische Mediziner J. MacKenzie im „American Journal of Medical Science“ eine bemerkenswerte Beobachtung: Wurde einer gegen Rosen allergischen Frau eine künstliche Rose präsentiert, wurde sie von einem Asthmaanfall heimgesucht. Sie hatte mit einer hochschießenden Reaktion ihres Immunsystems zu kämpfen, einem Effekt, der durch die vorherige

Kopplung des Allergens (Rosen) und der nachfolgenden allergischen Immunantwort zustande gekommen war. Ein Beispiel klassischer Konditionierung!

Lernen und Gedächtnis sind nicht nur feste Begrifflichkeiten in den Verhaltens- und Neurowissenschaften, sondern auch fester Bestandteil in der immunologischen Terminologie. Hier beschreiben sie besonders das Erkennen von

Antigenen durch Zellen des Immunsystems. Immunreaktionen können aber auch durch Lernprozesse, wie sie der klassischen Konditionierung zugrunde liegen, beeinflusst werden.

Die Basis für diese gelernten Immunreaktionen bildet zum einen der Informationsaustausch zwischen dem Gehirn und dem peripheren Immunsystem, die sowohl über biochemische als auch



neuroanatomische Verbindungswege kontinuierlich miteinander kommunizieren. Zum anderen basieren die Lernprozesse in den Immunreaktionen auf dem Phänomen der klassischen Konditionierung von physiologischen Reaktionen, das erstmals von Ivan Petrovic Pavlov schon vor über hundert Jahren beschrieben wurde – und noch heute in jedem Biologie-Schulbuch zu finden ist.

Die klassische Konditionierung immunologischer Reaktionen ist am besten mit der sogenannten „konditionierten Geschmacksaversion“ im Tiermodell zu veranschaulichen. Dabei wird Ratten oder Mäusen ein neuartiger Geschmack, in der Regel eine süß schmeckende Saccharinlösung, als konditionierter Stimulus, auch CS genannt, im Trinkwasser dargeboten. Dieser Geschmacksreiz wird ein- oder besser mehrmals unmittelbar mit der Injektion eines Medikaments gekoppelt, das beispielsweise Immunfunktionen unterdrückt und als unkonditionierter Stimulus (US) fungiert. Bei erneuter Präsentation des Geschmacksreizes (CS) ohne Medikamentinjektion vermeiden die Tiere die Saccharinlösung. Das versteht man unter einer „konditionierten Geschmacksaversion“.

Darüber hinaus lassen sich konditionierte Reaktionen als immun-suppressive Effekte beobachten, die in abgeschwächter Form den immunopharmakologischen Wirkungen des als US eingesetzten Medikaments entsprechen. An-

Links: In der Lernphase erhalten die Probanden das immunsuppressive Medikament (unkonditionierter Stimulus) zusammen mit ...

... einem neuartig schmeckenden neon-grünen Getränk, das als konditionierter Stimulus im Experiment eingesetzt wird. Unten: Ob und wie der Konditionierungsprozess die Aktivität der T-Lymphozyten unterdrückt, wird im Labor im Vergleich zur Wirkung des Medikaments analysiert.

hand tierexperimenteller Befunde konnten die Kommunikationswege zwischen Gehirn und Immunsystem identifiziert werden, die bei der klassischen Konditionierung von immunsuppressiven Effekten aktiviert werden. Sie vermögen das auf den ersten Blick verwunderliche Phänomen zu erklären, warum ein Geschmacksreiz immunologische Prozesse beeinflussen kann.

Dass es sich bei diesen gelernten Immunreaktionen nicht nur um interessante, aber ansonsten für den Organismus bedeutungslose Laborphänomene handelt, sondern um potenziell auch klinisch bedeutsame Reaktionsmuster, zeigen weitere tierexperimentelle Befunde. So lässt sich der Verlauf chronisch entzündlicher Autoimmunerkrankungen wie Arthritis durch eine gelernte Immunsuppression abschwächen oder der Abstoßungsprozess transplantiert Organe verzögern.

Ausgehend von Beobachtungen an Tiermodellen konnte die klassische Konditionierung von immunsuppressiven Reaktionen auch auf den Menschen übertragen werden. Interessanterweise ähneln die Konditionierungsprotokolle beim Menschen den bei Labortieren eingesetzten Lernprotokollen. Probanden nehmen das immunsuppressive Medikament Cyclosporin A als US ein. Es wird vielfach in klinischen Situationen



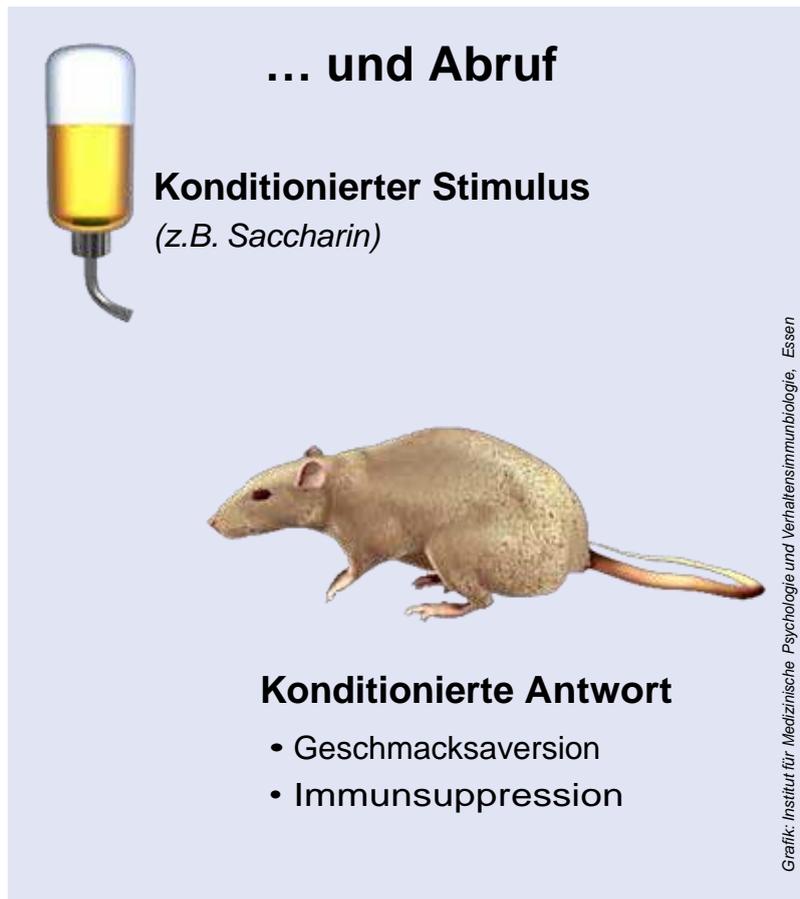
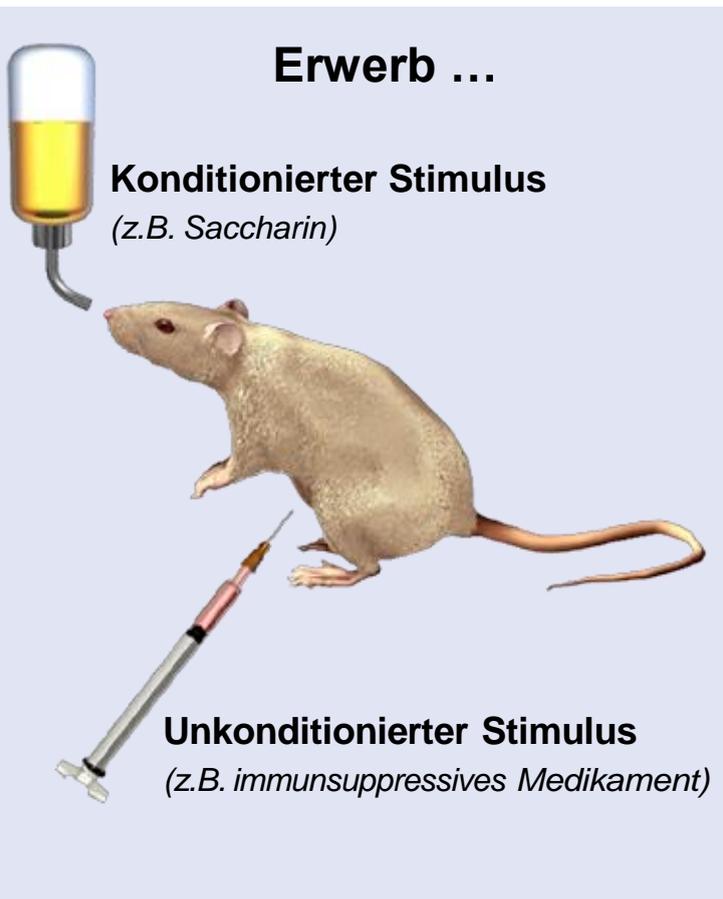
eingesetzt, wenn eine Unterdrückung der Immunantwort bei Patienten erforderlich ist. Als konditionierter Stimulus (CS) wird den Probanden eine grün eingefärbte und mit Lavendelgeschmack versehene Erdbeermilch gereicht. In der Lernphase wird das Medikament zusammen mit dem Geschmacksreiz mehrmals dargeboten. Nach einwöchiger Pause erhalten die Versuchspersonen in der Abrufphase wieder das Getränk, das diesmal zusammen mit einer Tablette ohne Wirkstoff (Placebo) angeboten wird.

Zur Kontrolle durchläuft eine weitere Probandengruppe das gleiche Konditionierungsprotokoll, erhält jedoch während der Lernphase statt des Medikaments ausschließlich Placebo. Die am Ende

der Lernphase aus den Blutproben analysierten Aktivitätsmaße der T-Lymphozyten zeigen die typische, durch das Medikament Cyclosporin A verursachte Hemmung der Teilungsfähigkeit der T-Zellen sowie eine verminderte Produktion von Botenstoffen, sogenannten Zytokinen, die für die Aktivierung von T-Lymphozyten verantwortlich sind. Eine ähnliche, allerdings nicht ganz so stark ausgeprägte Unterdrückung der Immunantwort lässt sich auch als gelernte Immunsuppression durch die Einnahme des Getränkes hervorrufen, das als konditionierter Stimulus eingesetzt wird.

Diese gelernten und durch Konditionierungsprozesse gesteuerten Effekte auf das körpereigene Abwehrsystem sind ein faszinierendes Beispiel für die „bidirektionale“, also in zwei Richtungen verlaufende Kommunikation zwischen Verhalten und Befinden, dem Gehirn und dem peripheren Immunsystem. Das Modell ermöglicht, das Kommunikationsnetzwerk im Detail zu analysieren. Das Phänomen der gelernten Immunreaktion hat jedoch auch klinische Implikationen. Neben dem grundlagenwissenschaftlichen Erkenntnisgewinn ist deshalb ein Ziel dieser Forschungsaktivitäten, die Konditionierungsprotokolle so weiterzuentwickeln, dass sie gezielt als unterstützende therapeutische Maßnahme zur medikamentösen Behandlung von Patienten eingesetzt werden können. So können bei gleichbleibenden therapeutischen Effekten

Vereinfachtes Modell zur konditionierten Geschmacksaversion in der Erwerbs- und der Abrufphase, untersucht an Ratten im Labor.





Im Humanexperiment wird eine grün eingefärbte und nach Lavendel schmeckende Milch als konditionierter Stimulus gegeben.

die Medikamentendosen und unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden.

Vor dem Einsatz solcher Konditionierungsprotolle am erkrankten Menschen bleiben jedoch noch einige grundsätzliche Fragen zu klären. Ist beispielsweise die gelernte Immunantwort nur auf ein einmaliges Ereignis beschränkt, bleibt es immer noch ein hilfreiches Modell, um die Gehirn-Immunsystem-Interaktionen nachvollziehen und aufklären zu können. Für solche klinische Situationen, in denen eine kontinuierliche Immunsuppression über (teilweise sehr) lange Zeiträume gefordert ist, wäre das Modell dann jedoch wertlos. Aktuelle humanexperimentelle Befunde zeigen aber, dass die gelernten Immunreaktionen auch

nach einer längeren Pause durch die Einnahme des Getränkes (CS) erneut abrufbar sind. Allerdings werden diese konditionierten immunsuppressiven Effekte wie andere Lernvorgänge auch nach einer gewissen Zeit gelöscht, sodass in laufenden Forschungsvorhaben untersucht wird, wie eine Löschung der gelernten Immunreaktion verzögert oder vielleicht sogar gestoppt werden kann.

Wie bei anderen medikamentösen Behandlungen reagieren Probanden unterschiedlich sensitiv auf Konditionierungen. Zwar konnten in einem ersten Schritt psychologische und neuroendokrine Faktoren (sogenannte Prädiktorvariablen) identifiziert werden, die mit der gelernten Immunsuppression assoziiert sind und damit einen Vorhersagewert

besitzen. Doch die Verlässlichkeit und Güte dieser Prädiktorvariablen müssen weiter verfeinert und in der klinischen Routine getestet werden.

Auch wenn eine klinische Nutzung noch verfrüht erscheint, besitzen Konditionierungsprotolle Modellcharakter, weil sich mit ihnen analysieren lässt, ob gelernte Effekte auf die Immunantwort auch bei anderen Wirkstoffklassen „greifen“; möglicherweise sind diese sogar auf andere physiologische Systeme wie das Hormon- oder Herz-Kreislauf-System übertragbar. Die a priori interdisziplinär ausgerichteten Forschungen führen zu einem über die Analyse der Wirkmechanismen zu einem besseren Verständnis der menschlichen Biologie. Sie könnten zum anderen langfristig dazu beitragen, neue und vielversprechende Konzepte zur Behandlung von Erkrankungen zu entwickeln.



Prof. Dr. Manfred Schedlowski

ist Direktor des Instituts für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie am Universitätsklinikum Essen.

Adresse: Universitätsklinikum Essen, Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen

DFG-Förderung im Rahmen zweier Forschergruppen (FOR 1328 und FOR 1581).

<http://placeboforschung.de/wiki/index.php?title=Forschergruppe>
<http://www.ruhr-uni-bochum.de/for1581/>

