

1 Einleitung

1.1 Konditionierte Immunmodulation

Lange galt das Immunsystem als ein autonom agierendes Abwehrsystem für schädigende Viren, Bakterien oder Tumorzellen. Erst vor 25 Jahren wurde gezeigt, daß das Immunsystem sich im ständigen wechselseitigen Austausch mit dem Hormon- und Nervensystem befindet. Heute belegt eine Vielzahl von Studien die Beziehung zwischen dem Immun-, Hormon- und Nervensystem (Kohm & Sanders 1995; Madden & Felten 1995; Ader et al. 2001). Dabei wird das Potential des Nervensystems, das Immunsystem zu beeinflussen, besonders eindrucksvoll in der klassischen Konditionierung von Immunfunktionen deutlich (Exton et al. 2001). Die initiale Arbeit von Ader und Cohen (1975) kann als Meilenstein in der psychobiologischen Forschung und als Beginn eines neuen Forschungszweiges - der Psychoneuroimmunologie - bezeichnet werden. Grundsätzlich wird unter der klassischen Konditionierung ein Reiz-Reaktionslernen verstanden, bei dem ein Stimulus, der eine reflektorische Reaktion im Organismus hervorruft, mit einem neutralen sensorischen Stimulus kombiniert dargeboten wird (Pavlov 1928). Nach mehreren Kombinationen der beiden Stimuli kann der neutrale Stimulus allein die Reaktion auslösen. Die Entdeckung, daß immunologische Reaktionen konditionierbar bzw. ‚lernbar‘ und die gelernten Reaktionen etablierten immunologischen Methoden zugänglich sind, ließen eine potentielle klinische Anwendbarkeit des Modells vermuten (Ader & Cohen 1982). Obwohl die biologische Relevanz der klassischen Konditionierung von Immunfunktionen in Tierstudien gezeigt werden konnte (Bovbjerg et al. 1982; Gorkzynski 1990), ist der momentane Wissenstand zur Konditionierbarkeit der menschlichen Immunfunktionen eher gering (Exton et al. 2000a). Dabei liegt das therapeutische Potential der klassisch konditionierten Immunreaktion auf der Hand. Es ist denkbar, die traditionelle Behandlung von Immunerkrankungen durch das ‚körpereigene pharmakologische Potential‘ zu unterstützen und bei gleichzeitiger Minimierung von medikamenteninduzierten Nebenwirkungen eine Optimierung des therapeutischen Benefits zu erreichen. Durch Konditionierung

immunpharmakologischer Effekte könnten somit neue und innovative Konzepte zur Behandlung immunologischer Erkrankungen etabliert werden.

Doch ehe die klassische Konditionierung von Immunfunktionen eine Anwendung im klinischen Kontext findet, ist die Erforschung ihrer Wirkungen beim Menschen nötig. Ein erster Schritt zur Erforschung der konditionierten Immunmodulation beim Menschen ist die in dieser Arbeit vorgestellte, doppelblinde und placebokontrollierte Studie. Das Ziel war die Beantwortung der Frage, ob sich immunsuppressive Effekte beim Menschen konditionieren lassen. Gesunde männliche Versuchspersonen erhielten über einen Zeitraum von 3 Tagen Cyclosporin A (CsA) oder einen Placebo. CsA ist ein immunsuppressives Medikament, das die Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen verhindert, indem es die T-Lymphozytenfunktion, speziell die Interleukin (IL)-2 und Interferon (IFN)- γ Produktion herabsetzt. In der ersten Woche erhielten die Probanden der Experimentalgruppe gleichzeitig mit jeder CsA-Gabe einen neuartigen und ungewöhnlichen Geschmacksreiz in Form eines Getränks. In der darauffolgenden Woche wurde ihnen das Getränk zusammen mit Placebos gegeben. Die Placebogruppe erhielt das Getränk immer zusammen mit dem Placebo. Vor und nach der CsA-Gabe in der ersten Woche (Medikamenteneffekte), sowie nach der Placebo-Gabe in der zweiten Woche (konditionierte Effekte) wurden Veränderungen in den emotionalen Befindlichkeiten, in kardiovaskulären Parametern, im Adrenalin-, Noradrenalin- und Kortisolplasmaspiegel, in der Lymphozytenproliferation, in der intrazellulären IL-2 und IFN- γ Produktion, der IL-2 und IFN- γ Produktion im Überstand sowie deren mRNA Expression analysiert. Darüber hinaus wurde die Anzahl und relativen Verteilungen der Leukozyten- und Lymphozytensubpopulation untersucht.

1.2 Konditionierte Immunmodulation: Ein Rückblick

Lange Zeit vor der modernen Psychoneuroimmunologie existierten Einzelfallberichte von Allergikern, die, ohne mit einem Allergen in Berührung gekommen zu sein, allergische Symptome entwickelten. Auf einen aus dem Jahre 1557 von Amatus Lusitanus stammenden anekdotischen Bericht einer konditionierten Immunreaktion verwies Mackenzie (1896). In diesem Bericht wird ein Dominikanermönch beschrieben, der auf der Stelle in Ohnmacht gefallen sei, sobald er den Duft einer Rose wahrgenommen oder die Blume auch nur von Weitem gesehen habe. Mackenzie (1896) seinerseits berichtete von einer Patientin, die einen ‚Rosenschnupfen‘ bekam, wenn sie nur mit einer künstlichen Rose konfrontiert wurde. 1930 machte Hill die Beobachtung, daß allein das Bild eines Heufelds ausreichte, um bei einigen, scheinbar sensibleren Patienten allergische Reaktionen hervorzurufen (Ader & Cohen 2001).

Erste experimentelle Untersuchungen zur klassischen Konditionierung von Immunantworten führte die Gruppe um Metal'nikov, einem Schüler des russischen Physiologen Pavlov, durch (Metal'nikov & Chorine 1926). Metal'nikov bediente sich der klassischen Konditionierung, einem Lernparadigma, das von Pavlov (1928) entdeckt wurde. Prinzipiell wird bei der klassischen Konditionierung ein physiologisch ‚bedeutungsloser‘ Reiz (conditioned stimulus [CS]) mit einem physiologisch ‚bedeutsamen‘ Reiz (unconditioned stimulus [UCS]) kombiniert. Der UCS bewirkt eine meist reflektorische Veränderung (unconditioned reaction [UCR]) im Organismus. Wenn nach wiederholter Darbietung des CS mit dem UCS die alleinige Präsentation des CS eine Veränderung im Organismus bewirkt, liegt eine konditionierte Reaktion (conditioned reaction [CR]) vor. Der spätere Nobelpreisträger Pavlov entdeckte dieses Lernphänomen bei seinen Laborhunden, denen er den Speichelreflex ‚antrainierte‘. Das Läuten einer Glocke (CS) wurde mehrmals mit der Futtergabe (UCS), die bei den Hunden zum Speichelfluß (UCR) führte, kombiniert. Im Anschluß konnte der Glockenton auch ohne Futtergabe den Speichelfluß (CR) auslösen. Bei der klassischen Konditionierung wird eine assoziative Verbindung zwischen dem unkonditionierten Stimulus (UCS) und dem physiologisch bedeutungslosen, konditionierten Stimulus (CS) hergestellt. Die Präsentation (Paarung) beider Reize sollte möglichste in

zeitlicher Nähe (kontingent) erfolgen, damit die Stimuli assoziiert werden können.

Metal'nikov und Chorine (1926) arbeiteten mit diesem Paradigma und provozierten bei Meerschweinchen eine konditionierte Immunantwort, indem sie den Tieren ein Antigen (UCS) injizierten, das eine Vermehrung der Immunzellen (Leukozyten) im Blut bewirkte (UCR). Zeitgleich zu jeder Antigeninjektion wurde die Haut an der Injektionsstelle angekratzt (CS). Nach einer Erholungszeit von zwei Wochen wurde ohne Antigeninjektion die Haut der Tiere wieder angekratzt (Re-präsentation/-exposition) und führte zu einer konditionierten Erhöhung der Blutleukozyten (CR). Diese Ergebnisse wiesen damals schon darauf hin, daß sich auch das Immunsystem durch klassisches Konditionieren modulieren läßt, jedoch wurden diese Arbeiten nicht weiterverfolgt. Erst 50 Jahre später, in den 70er Jahren, begann mit einem scheinbar mißglückten Versuch im Labor des Psychologen Robert Ader an der Universität in Rochester die systematische Untersuchung des Phänomen der Immunkonditionierung.

1.3 Klassische Konditionierung vom Immunfunktionen: tierexperimentelle Befunde

1.3.1 Erste Studien

Die Experimente von Ader und Cohen (1975) zur Immunkonditionierung basierten auf der konditionierten Geschmacksaversion (conditioned taste aversion [CTA]) (Garcia et al. 1955), einer Variante der klassischen Konditionierung. Während die klassische Konditionierung oft mehrere UCS-CS Paarungen für den Erwerb der CR benötigt, reicht bei der CTA meist schon eine einmalige CS-UCS Paarung zum Erlernen der CR aus. Dabei findet eine Verknüpfung von CS mit UCS selbst dann statt, wenn die Stimuli mit zeitlicher Verzögerung von Stunden präsentiert werden (Garcia & Hankins 1977). Generell wird bei der CTA ein harmloser Geruch oder Geschmack (CS) mit einer Substanz (UCS) gepaart, die gastrointestinale Beschwerden verursacht. Im Anschluß daran wird der CS aufgrund der gelernten Assoziation mit den unangenehmen Konsequenzen gemieden. In den initialen Studien wurde ein für die Ratten neuartiger

Reiz (CS) (z.B. Saccharin-Lösung) zusammen mit internalen Noxen (UCS) (z.B. Cyclophosphamid oder Lithiumchlorid) appliziert (Ader & Cohen 1975). Diese Noxen riefen gastrointestinale Beschwerden (UCR) hervor, so daß die Tiere ein gelerntes Vermeidungsverhalten (CR) gegenüber der süßen Saccharin-Lösung entwickelten. Die CTA war hier die Vermeidung der Saccharin-Lösung auch bei alleiniger Darbietung (Reexposition).

Eine Nebenwirkung des Cyclophosphamid führte zur zufälligen Entdeckung der konditionierten Immunreaktion. Als Ader mit der CTA bei Ratten arbeitete, bemerkte er eine erhöhte Mortalitätsrate bei den mit Saccharin und Cyclophosphamid konditionierten Tieren. Da Cyclophosphamid auch zytotoxische und immunsuppressive Wirkung besitzt, vermutete er, daß nicht nur die durch das Pharmakon hervorgerufene Geschmacksaversion, sondern auch die Immunsuppression konditioniert wurde. Zur experimentellen Überprüfung dieser Vermutung erhielten wasserdeprivierte Ratten Saccharin-Lösung zu trinken und gleichzeitig eine intraperitoneale (i.p.) Injektion von 50 mg/kg Cyclophosphamid. Sechs Tage danach wurde den Tieren ein Antigen in Form von Schafserythrozyten injiziert. Die Applikation des Antigens führt generell zu einer Reaktion des Immunsystems, deren Stärke über die Konzentration von gebildeten Antikörpern (Antikörpertiter) meßbar ist. Im Anschluß an die Antigeninjektion tranken die Tiere wieder das Saccharin, jedoch ohne Antigeninjektion. Die Antikörperbildung wurde 6 Tage später bestimmt, wobei die konditionierten Ratten eine verminderte Antikörperantwort hatten. Gleichzeitig entwickelten die konditionierten Tiere eine Geschmacksaversion gegenüber der Saccharin-Lösung. Ader & Cohen (1975) folgerten, daß die verminderte Antikörperantwort aus einer konditionierten Immunsuppression resultierte. Bis heute konnte diese Beobachtung durch weitere Studien repliziert werden (Rogers et al. 1976; Wayner et al. 1978). Andere Untersuchungen zeigten, daß die konditionierte Immunsuppression nicht zwangsläufig über die Induktion einer CTA vermittelt werden muß, sondern daß auch die Konditionierung mit Gerüchen oder aversiven Stimuli (z.B. Stromstöße) möglich ist (MacQuenn & Segel 1989). Daneben sind die konditionierten Veränderungen im Immunsystem nicht nur auf die Suppression beschränkt, auch die Stimulation von humoralen (antikörpervermittelten) sowie zellulären (zellvermittelten) Immunreaktionen durch klassische Konditionierung ist im Tiermodell möglich, wie in den folgenden Abschnitten gezeigt werden soll.