

SANDMÄNNCHEN DES IMMUNSYSTEMS

Chronisch Kranke fühlen sich oft müde. Adriano Fontana von der Klinik für Immunologie ist diesem Phänomen auf der Spur. Seine Hypothese: Entzündungsmediatoren schraubeln an der inneren Uhr der Betroffenen. Von Ruth Jahn

Könnte unser Immunsystem sprechen, würde es uns, wenn wir krank sind, strikte Bettruhe verordnen. Aber auch ohne solch explizite Anweisung sorgt unser Körper dafür, dass wir uns als Kranke und Rekonvaleszente nicht über die Massen verausgaben: Nicht Viren, Bakterien und Co nämlich, sondern unser eigenes Immunsystem fesselt uns an kranken Tagen ans Bett und macht uns müde und schlapp. Das macht evolutionsbiologisch durchaus Sinn. Nicht nur der Schonung wegen – wie etwa Eltern gegenüber ihrem fiebernden Kind oder die Hausärztin gegenüber dem grippekranken Manager argumentieren. Ein zweiter Grund für Bett- beziehungsweise Nestruhe: Ein krankes und somit womöglich kampfunfähiges Tier, das sich zurückzieht, ist vor Feinden besser geschützt. Drittens nützt der Rückzug auch der Population als Ganzes: Ein krankes Individuum, das sich aus eigenem Antrieb in eine Art Quarantäne begibt, schützt so seine Artgenossen vor einer weiteren Verbreitung des möglicherweise lebensbedrohlichen Krankheitserregers.

MÜDIGKEIT WIE WEGGEBLASEN

Was bei akuten Krankheiten sinnvoll ist und für kürzere Zeit auch gut auszuhalten ist, macht Menschen mit chronischer Polyarthrit, mit Multipler Sklerose (MS) oder entzündlichen Darmerkrankungen wie Morbus Crohn unter Umständen schwer zu schaffen: «Wer an einer chronischen Autoimmunkrankheit leidet, krankt oft an Tagesmüdigkeit, fühlt sich entkräftet, hat keinen Appetit», weiss der Neuroimmunologe Adriano Fontana. Zum Teil leiden die Betroffenen unter diesem so genannten «sickness behaviour syndrome» sogar mehr als an den eigentlichen körperlichen Sympto-

men ihrer Krankheit. Lange gingen Mediziner und Psychologen davon aus, dass diese Antriebslosigkeit bei Autoimmunerkrankungen oder chronischen Infektionskrankheiten ein reaktiver Effekt ist. Sprich, als psychische Folge des Krankseins auftritt. Doch diese Sicht ist unterdessen korrigiert worden, sagt Adriano Fontana: «Heute diskutieren Forscher viel eher darüber, ob die Müdigkeit nicht auf pathophysiologischen Vorgängen im Körper beruht.»

Ins Visier genommen hat Adriano Fontana, der zu den 100 weltweit am häufigsten zitierten Immunologen zählt, insbesondere körpereigene entzündungsmodulierende Botenstoffe. Diese so genannten Zytokine werden von Immunzellen ausgeschüttet. Sie beeinflussen etwa bei Morbus Crohn, bei Arthritis oder bei MS das krankheitsspezifische entzündliche Geschehen im Darm, in den Gelenken oder im Gehirn. Bei Polyarthrit etwa bringen die Botenstoffe andere körpereigene Eiweisse (so genannte Proteasen) dazu, den Gelenknorpel zu schädigen. Aber nicht nur das, so ist Adriano Fontana überzeugt: «Bei Polyarthrit und anderen Autoimmunerkrankungen wirken die Zytokine wahrscheinlich auch auf Nervenzellen – und verändern so das Befinden und das Verhalten der Erkrankten.»

Gestützt wird dies auch durch die Beobachtung, dass sich Polyarthritkranke, die mit einem Zytokin-Blocker behandelt werden, bald weniger erschöpft und müde fühlen. Zytokin-Blocker vereiteln, dass Zytokine an Rezeptoren auf Zielzellen binden. Die Blocker hindern die pro-entzündlichen Botenstoffe also daran, ihre «Botschaft» weiterzutragen, und unterbrechen somit nachgeschaltete molekulare Reaktionen im Körper. Adriano Fontana: «Die Gelenkschmerzen von Polyarthritpatienten lassen

nach der Verabreichung des Zytokin-Blockers interessanterweise zunächst oft nur wenig nach.» Hingegen berichten die Patienten von einer schnellen psychischen Erholung: Von einem Tag auf den andern fühlen sie sich wach und kräftig, die Müdigkeit ist wie weggeblasen.

Bekannt ist auch, dass bei chronischer Polyarthrit, Morbus Bechterew, Schuppenflechte und anderen Autoimmunkrankheiten vermehrt Zytokine im menschlichen Immunsystem gebildet werden. Und, dass Krebspatienten während einer Immuntherapie mit dem Tumor-Nekrose-Faktor alfa (TNF alpha) über schwere Erschöpfungszustände klagen. TNF alpha ist ein Zytokin und für die Übertragung von Information zwischen Zellen, die an Entzündungsprozessen beteiligt sind, verantwortlich. Adriano Fontana sieht dieses Eiweiss als «den aussichtsreichsten Kandidaten», der das «sickness behaviour syndrome» vermittelt.

EIWEISS FÖRDERT PASSIVITÄT

An Versuchen mit Mäusen hat Adriano Fontanas vierköpfiges Forscherteam den Botenstoff TNF alpha eingehend untersucht. Unter anderem gemeinsam mit Irene Tobler vom Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität Zürich: Mäuse, denen die Forscher über Tage kontinuierlich das Eiweiss verabreichten, benutzten ihr Laufrad deutlich weniger und liefen seltener in ihren Käfigen umher als solche ohne Behandlung mit dem Botenstoff. «Auffällig ist auch, dass sich die Schlafarchitektur von TNF alpha behandelten Mäusen verändert», erläutert der Neuroimmunologe Fontana, «so wird unter TNF alpha etwa die REM-Schlafphase verkürzt.» In der REM-Schlafphase träumen Mäuse und andere Säugetiere besonders viel, das Herz hat eine charakteristische Aktivität und die Augen bewegen sich dabei rasch hin und her (REM engl. für Rapid Eye Movement).

Die Forscher untersuchten auch gentechnisch veränderte Mäuse, denen jeweils eine bestimmte Sorte von Zytokin-Rezeptoren fehlten, so genannte Knock-out-Mäuse. Die Wissenschaftler spritzten hierzu den Knock-out-Mäusen bestimmte Eiweisse, die das Immunsystem zur Bildung von Zytokinen anregen. Anschliessend beobachteten sie das Verhalten



Der Botenstoff TNF alpha macht Menschen müde. Adriano Fontana will wissen, weshalb.

der Tiere. «Auffallend war, dass besondere Knock-out-Mäuse, die keinen TNF-alpha-Rezeptor besitzen, trotz des aktivierten Immunsystems unbeirrt ihre Kilometer im Laufrad machten», so Adriano Fontana. Die Ausschüttung von TNF alpha bleibt bei diesen Knock-out-Mäusen wirkungslos, da die entsprechenden Rezeptoren fehlen – die Mäuse blieben aktiv. Ganz anders die Knock-out-Mäuse, denen ein anderer Rezeptortyp fehlte: Diese reagierten auf die Immunstimulation mit Passivität – höchstwahrscheinlich durch TNF alpha vermittelt.

Das Sandmännchen des Immunsystems könnte demnach TNF alpha heissen. Aber wie gelingt es dem kleinen Eiweiss, Mäuse – und Menschen – müde zu machen? In seinem Alltag als Arzt in der Klinik für Immunologie spricht Adriano Fontana täglich mit Menschen, die an einer Autoimmunkrankheit leiden: «Viele sagen, ihr Schlaf sei seltsam und am Morgen fühlen sie sich wie gerädert. Das hat mich auf die zündende Idee gebracht: TNF alpha und andere Zytokine schraubeln womöglich an der inneren Uhr und bringen so den circadianen Rhythmus der Erkrankten durcheinander.» Tatsächlich haben Thomas Birchler aus Fontanas Team und seine Forscherkolleginnen und -kollegen anhand von Tierexperimenten und in Zellkulturen herausgefunden: Der Botenstoff TNF alpha dämpft die Aktivität der Gene in den Zellen der inneren Uhr des Organismus. So sind einzelne dieser so genannten Clock Gene in der Leber von Mäusen, die mit TNF alpha behandelt werden, deutlich weniger aktiv. Und in Zellkulturen mit Bindegewebszellen (Fibroblasten) werden genau dieselben Clock Gene weniger häufig abgelesen.

TAKTGEBER DES ORGANISMUS

Clock Gene sind die Taktgeber des Organismus. Sie steuern den Tagesrhythmus – von der Körpertemperatur über den Schlaf-Wachrhythmus bis zu den diversen metabolischen Vorgängen wie etwa der Freisetzung von Hormonen. Clock Gene sind im Gehirn (genauer im suprachiasmatischen Nukleus, kurz SCN), aber auch in allen anderen möglichen Geweben und Organen aktiv. Die Clock Gene des SCN haben unter anderem die Aufgabe, die verschiedenen inneren Uhren des Körpers zu synchronisie-

FORSCHUNG

ren. Sie werden von Nervenbahnen, die vom Auge her kommen, über die Tageszeit (hell – dunkel) informiert.

Die Ergebnisse der bisherigen Experimente von Fontanas Gruppe deuten darauf hin, dass TNF alpha vor allem gegenseitige Wechselwirkungen von Clock Genen stört und dadurch den «Aktivitätsdruck» auf den Organismus drosselt. In ihrer zukünftigen Forschung will sich Fontanas Gruppe intensiv mit der Wirkung von Zytokinen auf die verschiedenen Clock Gene im SCN beschäftigen. Und die Wissenschaftler möchten auch den Zusammenhang zwischen der Veränderung der Bildung von Clock Genen im Gehirn und dem verminderten «Aktivitätsdruck» der Tiere weiter ergründen.

Darüber hinaus haben sie auch im Sinn, Mäuse kognitiven Tests zu unterziehen – zum Beispiel zur Merk- und Lernfähigkeit. «Das mag auf den ersten Blick erstaunen», so Adriano Fontana, «aber möglicherweise wirkt sich der ‹Zytokin-Boost› bei chronischen Infektionskrankheiten und Autoimmunkrankheiten kontraproduktiv auf das Lernen und das Gedächtnis aus», so der Neuroimmunologe. – Ganz ähnlich wie gewisse Hormone (zum Beispiel Cortisol und Adrenalin) bei Stress. «Forschung heisst für mich, meiner Neugierde und meinen Phantasien freien Lauf zu lassen», sagt Adriano Fontana. «Nur in Kategorien von Standard-Experimenten und gesichertem Wissen zu denken, würde mich und meine Mitarbeiter weniger antreiben – und würde unsere Forschung wohl auch nicht so erfolgreich machen.»

KONTAKT Prof. Adriano Fontana, Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich, adriano.fontana@usz.ch

FINANZIERUNG Kanton Zürich, Schweizerischer Nationalfonds, Schweizerische Multiple Sklerose Gesellschaft, Gianni Rubatto Stiftung

ZUSAMMENARBEIT Prof. Irene Tobler, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Universität Zürich; PD Dr. Elisabeth Eppler und Prof. David Wolfer, Anatomisches Institut, Universität Zürich; Prof. Burkhard Becher, Institut für Experimentelle Immunologie, Universität Zürich; Prof. Urs Albrecht, Universität Freiburg