

Dezember 2000
Nr. 57

Der Verein «Forschung für Leben» informiert:

Appetitlosigkeit bei Infektionen

Prof. Dr. Wolfgang Langhans

Geschäftsstelle: Goldauerstrasse 47, Postfach, 8033 Zürich
Telefon: 01 365 30 93, Telefax: 01 365 30 80, E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Bankverbindung: ZKB Wiedikon, Kto. 1115-1277.952

Impressum

Der Verein «Forschung für Leben», gegründet 1990, bezweckt die Information der Bevölkerung über die Ziele und die Bedeutung der biologisch-medizinischen Forschung. Er bringt den Nutzen, aber auch die Gefahren, die sich aus der Forschung ergeben, einfach und klar zur Sprache und baut durch Aufklärung Ängste und Misstrauen ab.

«Forschung für Leben» besteht aus gegen 200 Mitgliedern und Gönnermitgliedern. Die Einzelmitgliedschaft beträgt jährlich Fr. 50.–, die Gönnermitgliedschaft Fr. 500.–.

Bei Interesse oder für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte die Geschäftsstelle:
Verein «Forschung für Leben»
Postfach, 8033 Zürich
Geschäftsführerin: Dr. Regula Pfister
Tel. 01 365 30 93, Fax 01 365 30 80
E-Mail: contact@forschung-leben.ch
Internet: <http://www.forschung-leben.ch>

Appetitlosigkeit bei Infektionen

___ Appetitlosigkeit als Teil der Akutphasen-Antwort

Die Forschung im Bereich von Energieaufnahme und Energiehomöostase (Gleichgewicht von Energieaufnahme und Energieverbrauch des Körpers) konzentriert sich traditionell auf die physiologischen Mechanismen der Steuerung des Essverhaltens und deren Fehlfunktionen bei Essstörungen oder Fettleibigkeit (Adipositas). Insbesondere letztere erhielt wegen ihrer weltweiten Zunahme und aufgrund neuerer Entwicklungen in der Forschung in den letzten Jahren sehr viel Aufmerksamkeit. Im Vergleich dazu wurde ein anderer klinisch wichtiger Aspekt vernachlässigt, und zwar die Appetitlosigkeit (Inappetenz), welche praktisch alle Krankheiten und insbesondere Infektionen bei Mensch und Tier begleitet. Bei Infektionen ist die Appetitlosigkeit ein wichtiger Bestandteil der Akutphasen-Antwort des Wirtsorganismus. Die Akutphasen-Antwort wird in eine frühe und eine späte Phase unterteilt. Während die einige Stunden dauernde frühe Phase durch vorwiegend lokale Entzündungsprozesse charakterisiert ist, umfasst die späte Phase der Akutphasen-Antwort systemische physiologische Reaktionen und Verhaltensänderungen (*Abbildung 1*). Nicht nur die physiologischen Reaktionen, sondern auch die Verhaltensänderungen und insbesondere die Appetitlosigkeit sind zumindest in der Anfangsphase für den Wirtsorganismus von Vorteil. In freier Wildbahn verhindert Appetitlosigkeit die Nahrungssuche und spart somit kurzfristig Energie, welche für die vermehrte Wärmebildung bei Fieber gebraucht wird. Ferner vermindert Appetitlosigkeit die Wahrscheinlichkeit, durch die Aufnahme von Nahrung die Serumspiegel von Eisen und Zink zu erhöhen, was der die Infektionsabwehr unterstützenden Umverteilung dieser Spurenelemente durch den Organismus entgegenwirken würde. Schliesslich gibt es Hinweise darauf, dass Appetitlosigkeit den zum Teil negativen Stoffwechseleffekten der Akutphasen-Antwort entgegenwirkt. Die zu Beginn positive Wirkung der Appetitlosigkeit bei Infektionen zeigt sich eindrücklich in der dramatisch verkürzten Überlebenszeit und erhöhten Sterblichkeit, die bei Zwangsernährung mittels Magensonde von experimentell infizierten Labor-

tieren auftritt. Eine länger andauernde Appetitlosigkeit bei Krankheit schädigt jedoch den Organismus über eine Verminderung der Energie- und Proteinreserven und verzögert damit die Genesung. Beim Nutztier sind zudem beträchtliche Leistungseinbussen die Folge. Um in solchen Fällen eine effiziente Strategie zur Behandlung der Appetitlosigkeit entwickeln zu können, muss man die ihr zugrundeliegenden Mechanismen kennen. Die für Mensch und Tier sehr nutzbringende Aufklärung dieser Mechanismen ist auf Modellversuche angewiesen, welche nur an intakten, durch den Versuch wenig belasteten Versuchstieren durchgeführt werden können. Im folgenden Überblick wird der aktuelle Kenntnisstand zur Problematik der Appetitlosigkeit bei Infektionen kurz dargestellt und es werden offene Forschungsfragen angesprochen.

___ Mikroben-Bausteine als Auslöser der Appetitlosigkeit

Die Freisetzung von Mikroben-Bausteinen löst die Akutphasen-Antwort bei Infektionen aus. Wichtige Substanzen in diesem Zusammenhang sind bakterielle Zellwandbestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS) und Peptidoglykane, mikrobielle Nukleinsäuren, z.B. bakterielle Desoxyribonukleinsäure (DNS) oder virale doppelsträngige Ribonukleinsäure (RNS) und virale Glykoproteine. Einige dieser Substanzen können auch aus dem Verdauungstrakt ins Blut gelangen, wenn die Barrierefunktion des Epithels gestört ist. LPS sind ein wichtiger Bestandteil der Zellmembran von Gram-negativen Bakterien und werden beim Absterben von Bakterien oder bei deren rascher Vermehrung freigesetzt. Die Empfindlichkeit gegenüber LPS ist speziesspezifisch. Bei Ratten, die gegenüber LPS relativ unempfindlich sind, simuliert die intraperitoneale Injektion von LPS-Dosen bis zu 100µg/kg Körpergewicht viele der klinischen Symptome der Akutphasen-Antwort, einschliesslich der Appetitlosigkeit. Peptidoglykane sind andere bakterielle Zellwandbestandteile, die bei der Phagozytose von Bakterien freigesetzt werden. Sie machen bei Gram-positiven Bakterien etwa 40% der Zellmasse aus. Peptidoglykane wirken immunstimulierend, schlaf- und fiebererzeugend. Bakterielle

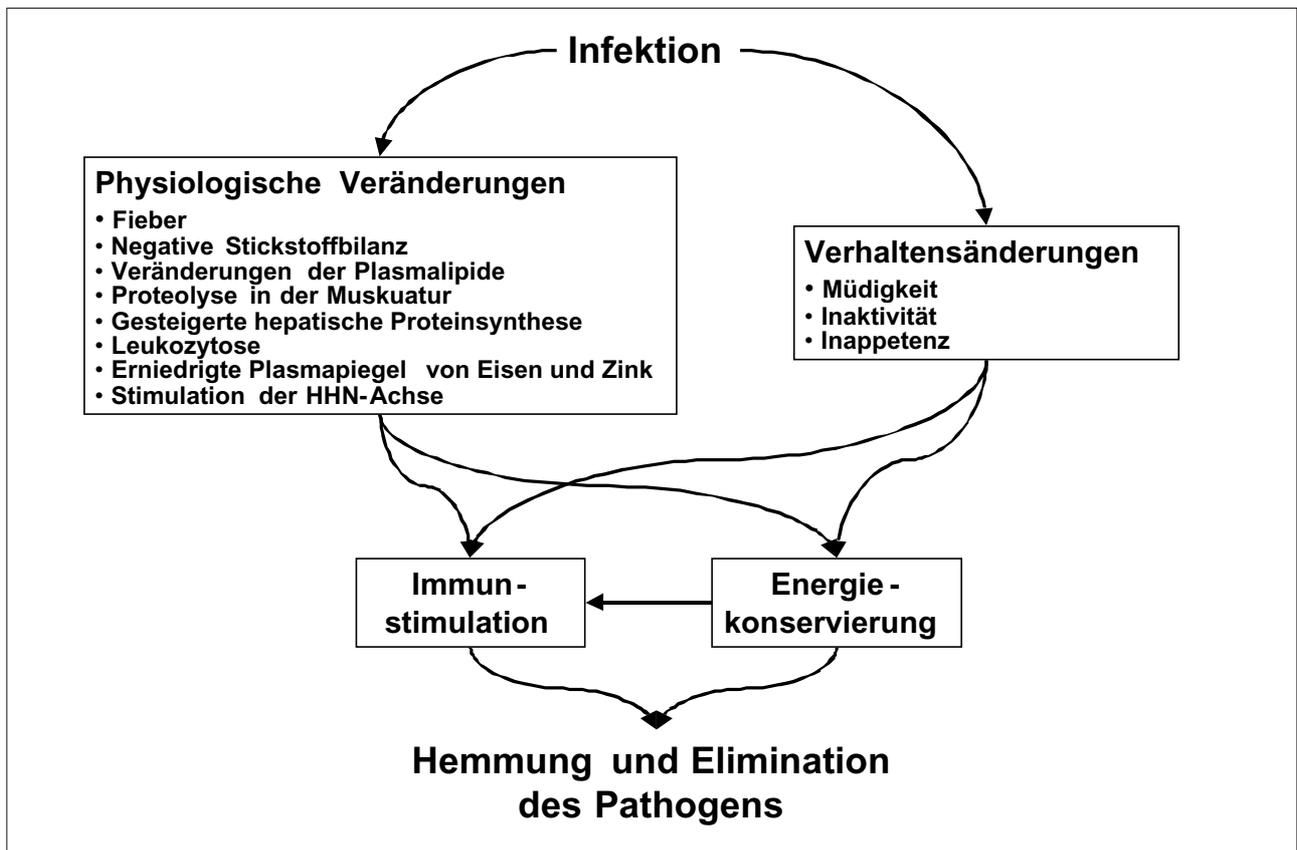


Abb. 1 Diagramm der Akutphasen-Antwort.

DNS kann eine Akutphasen-Antwort induzieren, sofern sie am Infektionsort in ausreichenden Mengen freigesetzt wird. Virale doppelsträngige RNS gilt als ein Auslöser der Akutphasen-Antwort bei viralen Infektionen. Doppelsträngige RNS wird bei der Virusreplikation gebildet und beim Absterben von virusinfizierten Zellen freigesetzt. Auch virale Glykoproteine können die Akutphasen-Antwort auslösen, was natürlich insbesondere bei Infektionen mit Retroviren und DNS-Viren, die keine doppelsträngige RNS bilden, von Bedeutung ist.

Mikroben-Bausteine sind vermutlich auch die wichtigsten Auslöser der Appetitlosigkeit bei Infektionen. LPS reduziert nach parenteraler Applikation beim Versuchstier die Futteraufnahme. Wahrscheinlich besitzen mikrobielle Nukleinsäuren und virale Glykoproteine ebenfalls einen verzehrsreduzierenden Effekt; dies wurde bisher aber noch nicht detailliert untersucht. Generell spricht einiges dafür, dass die Freisetzung geringer Mengen von Mikroben-Bausteinen bei natürlichen Infektionen den Verzehr hemmt.

___ Zytokine als endogene Mediatoren der Appetitlosigkeit

Mikroben-Bausteine stimulieren in Monozyten/Makrophagen und anderen Zellen die Produktion von Zytokinen (z.B. Interleukine [IL-1 α und IL-1 β , IL-6, IL-8], Tumor-Nekrose-Faktor- α [TNF- α], Interferone [INF- α und INF- γ] und andere), welche wichtige endogene Mediatoren der Akutphasen-Antwort sind. Obwohl die einzelnen Zytokine intrazelluläre Signale auslösen, haben viele von ihnen ein überlappendes Wirkungsspektrum. Ferner sind zytokinvermittelte Reaktionen immer das Resultat der komplexen Interaktionen unterschiedlicher pro- und antiinflammatorischer Zytokinsysteme.

Entzündungs- und/oder Akutphasen-Antwort auslösende Zytokine, insbesondere Interleukin-1 (IL-1 α und IL-1 β), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) und Interferone, hemmen die Nahrungsaufnahme nach Injektion bei Versuchstieren. Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass Zytokine auch die Appetitlosigkeit bei Infektionen vermitteln. Bei Knockout-Mäusen mit einem genetisch bedingten Mangel an ein-

zelenen Zytokinen oder Zytokinrezeptoren sind Immunfunktionen oft verändert. INF γ -Knockout-Mäuse, bei denen INF γ nicht produziert wird, sind unempfindlich gegenüber dem verzehrsreduzierenden Effekt von LPS, was dafür spricht, dass INF γ für die Verzehrdepression nach LPS Applikation unabdingbar ist. Dies ist aber eine Ausnahme, da ansonsten LPS die Futteraufnahme im allgemeinen auch bei Mäusen mit einem genetisch bedingten Mangel an einzelnen Zytokinen oder Zytokinrezeptoren reduzieren. Andererseits lässt sich die Appetitlosigkeit bei vielen Krankheitsmodellen durch die pharmakologische Hemmung der Freisetzung oder Wirkung von unterschiedlichen Zytokinen deutlich abschwächen. Diese scheinbare Diskrepanz zeigt, dass Zytokine zwar eine wichtige Rolle bei der krankheitsbedingten Appetitlosigkeit spielen, dass diese Rolle aber vor allem bei der kurzfristigen experimentellen Ausschaltung der betreffenden Substanzen sichtbar wird. Hingegen wird bei Knockout-Mäusen, die ein bestimmtes Zytokin oder einen Zytokinrezeptor von Geburt an nicht bilden können, das Fehlen dieser Substanzen im Verlauf der Entwicklung offenbar so weit kompensiert, dass die Appetitlosigkeit als komplexe Verhaltensantwort – im Gegensatz zu manchen anderen Immunreaktionen – nicht mehr beeinträchtigt ist. Dies hängt vermutlich auch mit dem redundanten und synergistischen Effekt vieler Zytokine auf den Verzehr zusammen.

___ Periphere Wirkorte und Kommunikation mit dem Zentralnervensystem

Allgemeines

Bei natürlichen Infektionen werden Mikroben-Bausteine meist am Infektionsherd irgendwo im Körper freigesetzt, wo auch die Zytokinproduktion vorwiegend stattfindet. Um die Nahrungsaufnahme zu hemmen, müssen Mikroben-Bausteine, Zytokine, oder die durch sie ausgelösten Signale aber die zentralnervösen Mechanismen beeinflussen, welche die Nahrungsaufnahme regulieren. Studien mit dem eine neuronale Aktivierung anzeigenden frühen Genprodukt C-fos zeigen, dass die periphere Applikation von LPS und Zytokinen tatsächlich zentralnervöse Strukturen aktiviert, die an der Steuerung von Nahrungsaufnahme und Energiebilanz

beteiligt sind. Wie diese Aktivierung erfolgt und wie sie zu Appetitlosigkeit führt, ist jedoch unbekannt. Berücksichtigt man die Bedeutung der Akutphasen-Antwort für das Überleben von Mensch und Tier, liegt die Vermutung nahe, dass die Akutphasen-Antwort einschliesslich der Appetitlosigkeit durch unterschiedliche, überlappende Mechanismen aktiviert wird. Die Signalübermittlung geschieht dabei vermutlich auf dem Blutweg (humoral) sowie auch über afferente Nerven (nerval) (*Abbildung 2*).

Wirkung auf periphere Nerven – nervale Signalübermittlung

Im Körper produzierte Zytokine können direkt oder indirekt auf afferente Nerven in der unmittelbaren Nachbarschaft ihrer Freisetzung einwirken. Dies muss nicht von einem Anstieg der Plasmakonzentration der betreffenden Zytokine begleitet sein. Tatsächlich reagieren afferente Bahnen des Nervus vagus auf IL-1 β mit einer Aktivitätserhöhung. Die Durchtrennung des Nervus vagus unterhalb des Zwerchfells beim Versuchstier verhinderte in vielen, wenngleich nicht in allen Studien unterschiedliche Effekte von injizierten Zytokinen oder LPS, wie beispielsweise Fieber, einen Anstieg der Plasmakonzentration von Stresshormonen, die Expression von C-fos im Gehirn und die Induktion einer Geschmacksaversion. Wir stellten allerdings fest, dass weder die selektive Durchtrennung der afferenten Bahnen des Nervus vagus noch die Unterbrechung sympathischer afferenten Bahnen, oder eine Kombination beider Manipulationen, den verzehrsreduzierenden Effekt von intraperitoneal injizierten LPS oder IL-1 β abschwächte. In den betreffenden Versuchen wurden selektiv nur die afferenten Fasern des Vagus am Ort ihres Eintritts in das Gehirn durchtrennt. Dadurch liessen sich die normalerweise bei der Durchtrennung des Vagus auftretenden Störungen der gastrointestinalen (im Magen-Darm-Trakt) Motorik weitgehend verhindern. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen lässt sich schliessen, dass afferente Nerven von den inneren Organen für den verzehrsreduzierenden Effekt von bakteriellen Zellwandbestandteilen und IL-1 β – und damit wahrscheinlich auch für die Appetitlosigkeit bei Infektionen – nicht notwendig sind.

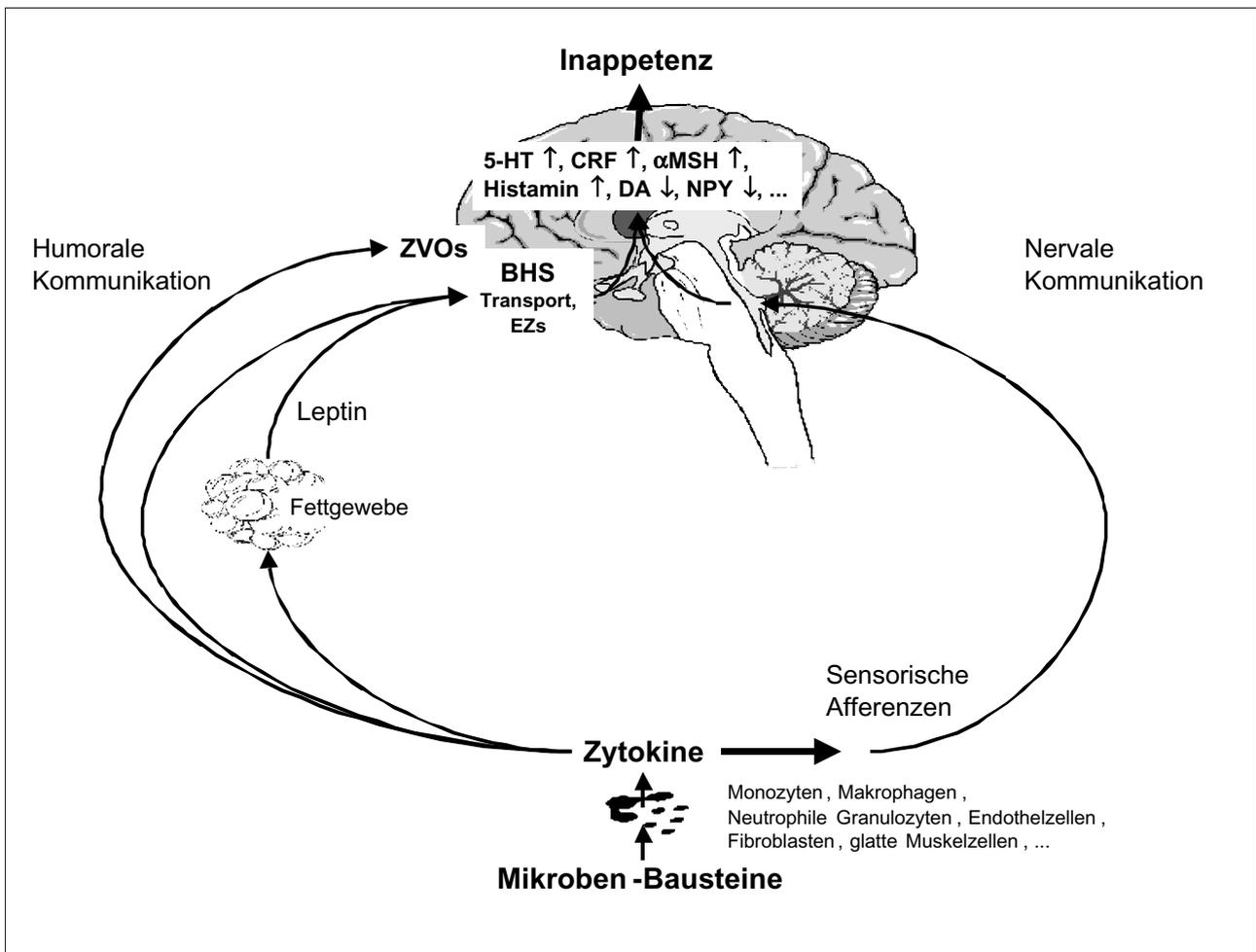


Abb. 2 Wege der Kommunikation zwischen Peripherie und Zentralnervensystem bei der Appetitlosigkeit von Infektionen. BHS: Blut-Hirn-Schranke, ZVOs: Zirkumventrikularorgane, EZs: Endothelzellen. Ein Anstieg (\uparrow) in Umsatz oder Aktivität von Serotonin (5-HT), Corticotropin-Releasing-Faktor (CRF), und α -Melanozyten-stimulierendem Hormon (α MSH) sowie eine Verminderung (\downarrow) von Dopamin (DA) und Neuropeptid Y (NPY) könnten eine zentralnervöse Mediatorfunktion bei der Appetitlosigkeit von Infektionen besitzen. Für weitere Details, siehe Text.

Wirkung auf das Fettgewebe – Signalübermittlung über das Blut

LPS und Zytokine stimulieren die Bildung des Fettgewebshormons Leptin. Die Stimulierung der Leptinbildung und der Anstieg der Plasmakonzentration von Leptin sind dabei mit der Verzehrsdepression positiv korreliert. Befunde einer veränderten Hemmwirkung von LPS auf den Verzehr bei Leptin-defizienten und Leptinrezeptor-defizienten Mäusen lassen vermuten, dass Leptin zwar nicht essentiell für die Appetitlosigkeit bei Infektionen ist, aber doch irgendwie daran beteiligt sein dürfte. Wir beobachteten, dass sowohl die intraperitoneale (in die Bauchhöhle) Injektion wie auch die kontinuierliche intraperitoneale Infusion von LPS den Verzehr bei normalgewichtigen und übergewichtigen Zucker-Ratten gleichermaßen reduzierte. Überge-

wichtige Zucker-Ratten besitzen aufgrund eines genetischen Defekts nur wenige funktionelle Leptinrezeptoren. Hingegen verlängerte eine in Leptininjektion die Hirnventrikel (800 ng/Ratte) den verzehrsreduzierenden Effekt einer intraperitonealen LPS Injektion (100 μ g/kg KG) bei normalen Ratten. Nach 24 Stunden betrug die Verzehrsdepression gegenüber adäquaten Kontrolltieren bei Injektion von Leptin und LPS noch 30%, bei alleiniger Injektion von LPS hingegen nur noch 7%. Die dabei verwendete Leptindosis hatte alleine keinen Einfluss auf den Verzehr. Insgesamt ist Leptin nach diesen Befunden für die Appetitlosigkeit bei Infektionen sicher nicht notwendig, es scheint aber auf verschiedene Weise den Effekt von mikrobiellen Substanzen und Zytokinen zu beeinflussen. Die genaue Rolle von Leptin in diesem Zusammenhang muss noch eingehender untersucht werden.

___ Direkte Wirkung von Zytokinen auf das Gehirn

Zirkumventrikularorgane

Mikroben-Bausteine und/oder Zytokine reduzieren den Verzehr vermutlich auch über eine direkte Wirkung auf das Gehirn. Zytokine könnten die entsprechenden Neurone über Zirkumventrikularorgane erreichen, die durch eine sehr durchlässige Blut-Hirn-Schranke gekennzeichnet sind. Bekannt ist, dass im Blut zirkulierendes IL-1 β über bestimmte Zirkumventrikularorgane auf das Gehirn wirkt. Neurone dieser Zirkumventrikularorgane reagieren auf IL-1 β und haben Verbindung zu hypothalamischen Kerngebieten. Ob solche Interaktionen bei der Appetitlosigkeit von Infektionen eine Rolle spielen, wurde bisher aber noch nicht untersucht.

Blut-Hirn-Schranke

Die Oberfläche der Blut-Hirn-Schranke ist etwa 5'000mal grösser als die Oberfläche der Zirkumventrikularorgane. Ausserdem gibt es effiziente Transportsysteme, welche die Passage unterschiedlicher Substanzen durch die Blut-Hirn-Schranke einschliesslich der Zytokine regulieren. Bakterielle Zellwandbestandteile und Zytokine erhöhen zudem die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und fördern damit die Aufnahme von Zytokinen. Diese Fakten deuten darauf hin, dass die Passage über die Blut-Hirn-Schranke für die Wirkung von Zytokinen auf das Gehirn eine wichtige Rolle spielt, wenngleich die Bedeutung dieses Mechanismus für die Appetitlosigkeit bei Infektionen bisher noch nicht eingehend untersucht wurde.

Bakterielle Zellwandbestandteile und Zytokine können auch auf das Gehirn einwirken ohne die Blut-Hirn-Schranke zu passieren, indem sie auf ihre Rezeptoren an der inneren Auskleidung der Blutgefässe (Endothelzellen) im Gehirn wirken. Über derartige Rezeptoren stimulieren LPS und Zytokine die Freisetzung von nachgeschalteten Mediatoren wie Eicosanoiden oder Stickstoffmonoxid (NO). Die zeitliche und räumliche Verteilung der Aktivierung von Nervenzellen nach intravenöser Injektion von IL-1 β spricht dafür, dass die Endothelzellen der Blutgefässe für die Wirkung von Zytokinen auf das Gehirn eine wichtige Rolle spielen.

Die Stimulation der Eicosanoidsynthese in Epithelzellen als potentieller Übertragungsmechanismus der Wirkung von Zytokinen und bakteriellen Zellwandbestandteilen auf das Gehirn ist interessant, weil unspezifische Hemmstoffe der Cyclooxygenase, eines Schlüsselenzyms bei der Synthese von Eicosanoiden, den verzehrsreduzierenden Effekt von LPS und IL-1 β deutlich abschwächen.

Die exakte Rolle von Cyclooxygenase-1 und Cyclooxygenase-2 für die Appetitlosigkeit bei Infektionen ist jedoch noch unbekannt. Insgesamt gibt es viele Hinweise darauf, dass Mechanismen an der Blut-Hirn-Schranke zur Appetitlosigkeit bei Infektionen beitragen. Die genaue Bedeutung der Blut-Hirn-Schranke in diesem Zusammenhang bleibt zu klären.

___ Neusynthese von Zytokinen im Gehirn

Zusätzlich zur zentralen Wirkung von systemisch produzierten Zytokinen könnte die Neusynthese von Zytokinen im Gehirn für die Appetitlosigkeit bei Infektionen von Bedeutung sein. Mit unterschiedlichen Techniken wurden Zytokine und ihre Rezeptoren in verschiedenen Hirnarealen nachgewiesen, die auch an der Steuerung der Nahrungsaufnahme beteiligt sind. Zum Teil wird die Zytokinproduktion in diesen Hirnarealen durch periphere Immunstimulation gefördert. Die Situation ist allerdings kompliziert, weil die betreffenden Manipulationen die zentrale Synthese von Zytokinen und Zytokinrezeptoren oft unterschiedlich beeinflussen. Beispielsweise führte die periphere Applikation von LPS in einigen Hirnarealen zu einer vermehrten Bildung von IL-1 β , aber zu einer verminderten Bildung von IL-1-Rezeptoren. Zudem scheinen dabei die im Hypothalamus zu beobachtenden Veränderungen von Zytokinsystemen geringer zu sein, als beispielsweise in der Hirnrinde oder im Kleinhirn. Der Hypothalamus ist für die Steuerung des Verzehrs von besonderer Bedeutung. Insgesamt sind demnach sicher noch weitere Untersuchungen notwendig, um die Rolle der Neusynthese von Zytokinen im Gehirn bei der Appetitlosigkeit von Infektionen abschliessend beurteilen zu können.

___ Neurochemische Mechanismen

Letztlich dürfte die Appetitlosigkeit bei Infektionen auf einer Modulation der zentralnervösen Mechanismen beruhen, welche das Nahrungsaufnahmeverhalten bei gesunden Individuen steuern. Mikroben-Bausteine und Zytokine modulieren die Expression und/oder den Umsatz einer ganzen Reihe von Neurotransmittern und Neuropeptiden, wie zum Beispiel Serotonin, Dopamin, Histamin, Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Neuropeptid Y und α -Melanozyten-Stimulierendes-Hormon (α -MSH). Da diesen Neurotransmittern und -peptiden eine Rolle bei der physiologischen Steuerung der Nahrungsaufnahme zukommt, lassen die erwähnten Befunde vermuten, dass die Modulation zumindest einiger dieser Substanzen an der Appetitlosigkeit bei Infektionen ursächlich beteiligt ist. Nicht alle diesbezüglichen Befunde sind allerdings einheitlich. In einigen Untersuchungen schwächten beispielsweise Substanzen, welche die Synthese oder Wirkung von Serotonin hemmen, die Appetitlosigkeit bei unterschiedlichen Krankheitsmodellen ab, in anderen Untersuchungen nicht. Ähnliches gilt für Histamin. Bezüglich CRH gibt es nur wenige Untersuchungen, deren Ergebnisse allerdings übereinstimmend für eine Mediatorfunktion von CRH beim verzehrsreduzierenden Effekt von Zytokinen sprechen. Auch eine antagonistische Interaktion zwischen IL-1 β und dem NPY gilt als wahrscheinlich. Es sieht so aus, als verhindere die Reduktion der Synthese von NPY im Hypothalamus durch IL-1 β die NPY-abhängige Stimulation der Nahrungsaufnahme als Antwort auf ein Energiedefizit.

Schliesslich trägt wahrscheinlich auch das seit langem bezüglich seiner immunmodulierenden Wirkungen bekannte α -MSH zur Appetitlosigkeit von Infektionen bei. Interessant ist dabei, dass α -MSH auf die Appetitlosigkeit und auf andere Immunreaktionen gegensätzliche Wirkungen hat. So führte die Injektion von α -MSH zu einer Verstärkung, die Injektion eines entsprechenden Rezeptor-Antagonisten hingegen zu einer Abschwächung des verzehrsreduzierenden Effekts von LPS. Die Beteiligung von α -MSH und seinen Rezeptoren an der Appetitlosigkeit bei Infektionen ist auch deshalb interessant, weil ihnen eine wichtige Funktion bei der Regulation des Körpergewichts zugesprochen wird. Ohne Zweifel sind jedoch weitere Untersuchungen

notwendig, um die neurochemischen Mechanismen der Appetitlosigkeit bei Infektionen genau zu charakterisieren.

___ Perspektiven

Gegenwärtiger Stand der Forschung

Wie dargelegt, beginnt die Wissenschaft gerade erst, die komplexen Mechanismen der Appetitlosigkeit bei Infektionen zu verstehen. Es zeichnet sich ab, dass die Appetitlosigkeit auf reziproken, synergistischen und antagonistischen Interaktion zwischen unterschiedlichen Zytokinen sowie zwischen Zytokinen und anderen Mediatoren beruht. Dadurch kommt es letztlich zu einer Modulation der zentralnervösen Mechanismen, die auch für die physiologische Steuerung der Nahrungsaufnahme verantwortlich sind. Peripher produzierte Zytokine scheinen diese neurochemischen Mechanismen über eine direkte Wirkung auf das Gehirn und vielleicht auch über eine Informationsübertragung von peripheren Wirkorten zu beeinflussen. Viele wichtige Fragen sind noch offen.

Zukünftige Forschungsfragen

Es müssen die exakten Wirkmechanismen von Zytokinen und eventuell anderen Mediatoren an der Blut-Hirn-Schranke aufgeklärt werden. Dies ist nicht nur wichtig, um die grundlegenden Mechanismen der Appetitlosigkeit bei Infektionen zu verstehen, sondern berührt auch die generelle Frage der Interaktionen zwischen Immunsystem und Gehirn. Die zentralnervöse Informationsverarbeitung in diesem Zusammenhang ist eine andere auch aus klinischer Sicht wichtige Frage, die noch zu klären ist. Generell sollten Manipulationen, welche darauf abzielen, die Appetitlosigkeit bei Infektionen abzuschwächen, zukünftig vermehrt bei chronischen Infektionsmodellen durchgeführt werden. Damit sind eher klinisch relevante Daten zu erhalten, als mit akuten Modellen. Schliesslich verdient die Möglichkeit verstärkte Beachtung, dass Zytokine auch an der physiologischen Kontrolle von Nahrungsaufnahme und Energiebilanz beteiligt sind. Indizien für eine derartige Funktion von Zytokinen sind beispielsweise die Beobachtung, dass die Aufnahme

einer sogenannten Cafeteria-Diät, mit der man bei Labortieren Übergewicht induzieren kann, bei Ratten zu einer vermehrten Bildung von IL-1 β mRNA in Leber und Gehirn führt. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die Aufnahme einer Mahlzeit ganz generell eine lokale Immunreaktion im Dünndarm auslöst. Interessant sind schliesslich auch Befunde, denen zufolge Mäuse mit einer genetisch bedingten Defizienz von TNF α oder TNF-Rezeptoren kontinuierlich mehr fressen als entsprechende Kontrolltiere. Nach der Umstellung auf eine fettreiche Diät nahmen die TNF α und TNF-Rezeptor-defizienten Mäuse deutlich mehr zu als normale Kontrolltiere. Obwohl diese Resultate noch weiter erhärtet werden müssen, könnten sie auf eine Rolle von TNF α bei der physiologischen Regulation von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht hinweisen. Dies ist auch deshalb interessant, weil das Fettgewebe eine bedeutende Quelle von TNF α ist, und die Produktion von TNF α in Fettzellen bei Übergewicht deutlich erhöht ist. Eine Überproduktion von TNF α wird auch mit der Entstehung von Insulinresistenz bei Fettleibigkeit und Typ II-Diabetes in Zusammenhang gebracht. Schliesslich ist es wichtig, die Zusammenhänge zwischen Appetitlosigkeit bei Infektionen und der dabei ebenfalls auftretenden Steigerung des Stoffwechsels zu klären, nachdem beide Mechanismen gemeinsam für den Gewichtsverlust bei chronischen Infektionen verantwortlich sind.

Ohne Zweifel wird die Klärung der erwähnten Fragen helfen, effizientere therapeutische Strategien zur Behandlung der bei chronischen Infektionen auftretenden Appetitlosigkeit zu entwickeln. Die Pathophysiologie des Nahrungsaufnahmeverhaltens lässt sich nicht an Zellkulturen oder isolierten Organen untersuchen. Die dazu notwendigen Studien sind deshalb zwingend auf in vivo-Experimente an intakten Versuchstieren angewiesen.

Literaturangaben zu diesem Artikel sind vom Autor erhältlich.

Adresse des Autors:

Prof. Dr. Wolfgang Langhans
Institut für Nutztierwissenschaften
ETH Zentrum
LFW, B 55.1
8092 Zürich1
Tel. 01 632 33 06
Fax 01 632 13 08
E-mail: wolfgang.langhans@inw.agrl.ethz.ch

Verantwortlich für die Redaktion dieses Beitrages:
Prof. Dr. Vladimir Pliska, ETH Zürich

Nachdruck mit Quellenangabe gestattet.

Glossar

Afferente Nerven

Nerven, welche Informationen aus dem Körper zum Zentralnervensystem (Gehirn plus Rückenmark) leiten.

Blut-Hirn-Schranke

Mechanismus, der selektiv den Transport von Stoffen zwischen Blutplasma und dem Hirn kontrolliert. Nur einige Substanzen können die Blut-Hirn-Schranke passieren (Schutz der Hirngewebe).

C-Fos

Substanz, die in Nervenzellen bei deren Aktivierung gebildet wird. Der immunhistochemische Nachweis von c-fos ist demnach ein indirekter Nachweis der Aktivierung von Nervenzellen.

Eicosanoide

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren mit 20 C-Atomen, deren gemeinsamer Vorläufer die in Zellmembranen enthaltene Arachidonsäure ist und die als Hormone, Entzündungs- und Schmerzmediatoren fungieren.

Gram-negativ, gram-positiv

Bakterien lassen sich nach ihrer Färbbarkeit durch die Technik von H.C.G. Gram in zwei grosse Gruppen unterscheiden: positive (gefärbt), negative (nicht gefärbt).

Knockout-Mäuse

Mäuse, bei denen ein Gen für ein bestimmtes Protein (z.B. Hormon, Rezeptor, Zytokin, usw.) durch gentechnologische Manipulation entfernt wurde, so dass die betreffende Substanz nicht gebildet werden kann.

Leptin

1994 entdecktes Fettgewebshormon, dem unter anderem eine wichtige Feedback-Funktion bei der Regulation der Energiebilanz zugeschrieben wird.

Monozyten/Makrophagen

Die Monozyten sind weisse Blutkörperchen, die zur Phagozytose (siehe unten) befähigt sind. Monozyten können auch aus der Blutbahn in verschiedene Organe auswandern und differenzieren sich dann zu gewebespezifischen Makrophagen, deren Hauptfunktion die Phagozytose ist.

Nervus vagus

An der Basis des Gehirns entspringender Nerv (Hirnnerv), welcher als wichtiger Bestandteil des sogenannten Autonomen (nicht willentlich beeinflussbaren) Nervensystems die Funktion der inneren Organe in Wechselwirkung mit dem Sympathikus steuert.

Stickstoffmonoxid (NO)

Substanz, die von unterschiedlichen Zellen gebildet wird und unter anderem eine wichtige Regulatorfunktion bei Entzündungsreaktionen hat.

Phagozytose

Aufnahme von festen Partikeln (z.B. Mikroorganismen) in das Zellinnere von bestimmten Immunzellen mit nachfolgendem intrazellulären Abbau der aufgenommenen Partikel. Die Phagozytose spielt eine wichtige Rolle bei der unspezifischen Infektionsabwehr.

Rezeptor

Zellkomponente (Proteinmolekül), die durch Stimulation mit einem spezifischen Stoff (z.B. Leptin) einen biologischen Effekt auslöst.

Systemische Infektionen

Ein ganzes Organsystem oder den ganzen Organismus betreffende Infektionen.

Typ II-Diabetes (= insulinunabhängiger Diabetes)

Meist in höherem Lebensalter und insbesondere bei Übergewicht auftretende Form des Diabetes, die bei erhaltener Insulinsekretion durch eine verminderte Insulinempfindlichkeit der Gewebe gekennzeichnet ist.

Zirkumventrikularorgane

Bereiche des Gehirns, in denen die Blut-Hirn-Schranke, das heisst die zwischen den Blutgefässen und dem Gehirn normalerweise vorhandene Barriere, sehr durchlässig ist. Die Zirkumventrikularorgane spielen deshalb für das Einwirken von im Blut zirkulierenden Substanzen auf das Gehirn eine wichtige Rolle.

Zytokine

Insbesondere von Immunzellen gebildete Substanzen, welche als interzelluläre Botenstoffe die Funktion von Zellen koordinieren und steuern.