

Z Rheumatol 2023 · 82:472–478  
<https://doi.org/10.1007/s00393-023-01384-9>  
 Angenommen: 10. März 2023  
 Online publiziert: 4. Juli 2023  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2023

**Redaktion**

Christoph Baerwald, Leipzig



# Konditionierung des Immunsystems – Schon klinisch nutzbar?

M. Jakobs<sup>1</sup> · M. Hadamitzky<sup>1</sup> · M. Schedlowski<sup>1,2</sup> · L. Heiß-Lückemann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen, Essen, Deutschland

<sup>2</sup>Department of Clinical Neuroscience, Osher Center for Integrative Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Schweden

**In diesem Beitrag**

- **Erlernte Placeboantwort im Immunsystem**
- **Kommunikation zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem**
- **Klassische Konditionierung von Immunfunktionen**  
 Konditionierte Immunmodulation in präklinischen Krankheitsmodellen • Konditionierte Immunmodulation beim Menschen
- **Herausforderungen auf dem Weg zur klinisch nutzbaren Immunkonditionierung**

**Zusammenfassung**

Das Gehirn und das Immunsystem tauschen in ständiger Kommunikation über unterschiedliche Kanäle Informationen aus. Dieses Kommunikationsnetzwerk bildet die Grundlage, dass periphere Immunfunktionen über assoziative Lern- oder Konditionierungsprozesse steuerbar sind. Bei der erlernten Immunreaktion wird ein immunmodulierendes Medikament, das den unkonditionierten Stimulus (US) darstellt, mit einem neuen Geruchs- oder Geschmacksreiz gepaart. Bei der Re-Präsentation dieses ehemals neutralen Reizes wird dieser zum konditionierten Stimulus (CS), der nun ähnliche Reaktionen im Immunsystem auslöst wie das als US eingesetzte Medikament. Mithilfe unterschiedlicher Lernprotokolle gelang es, in tierexperimentellen Krankheitsmodellen wie Lupus erythematodes, Kontaktallergie oder rheumatoider Arthritis immunpharmakologische Effekte zu konditionieren und damit Krankheitssymptome zu reduzieren. Erste Studien an gesunden Probanden und Patienten bestätigen einen möglichen klinischen Einsatz erlernter Immunreaktionen mit dem Ziel, assoziative Lernprotokolle als ergänzende Maßnahme zu einer pharmakologischen Intervention in der Praxis einzusetzen, um Medikamentendosierungen und damit unerwünschte Nebenwirkungen zu reduzieren, die therapeutische Effizienz jedoch aufrechtzuerhalten. Allerdings bedarf es weiterer Forschungsansätze, um zum einen die Mechanismen der gelernten Immunantwort in präklinischen Studien zu verstehen, zum anderen die assoziativen Lernprozesse für den Einsatz im klinischen Alltag in Studien mit gesunden Proband\*innen und Patient\*innen zu optimieren.

**Schlüsselwörter**

Geschmacks-Immun-Lernen · Gelernte Immunantwort · Placebo · Klassische Konditionierung · Supportiver Therapieansatz

**Erlernte Placeboantwort im Immunsystem**

Von Geburt an sind Menschen in der Lage, zu lernen und neue Informationen zu erlernen und abzurufen. Dabei bezieht sich unsere Lernfähigkeit nicht nur auf kognitive Elemente, soziale Interaktionen oder spezifische Fähigkeiten, sondern wir lernen auch, bestimmte sensorische Reize wie spezifische Gerüche oder Geschmäcke mit angenehmen, aber insbesondere auch unangenehmen Körpersensatio-

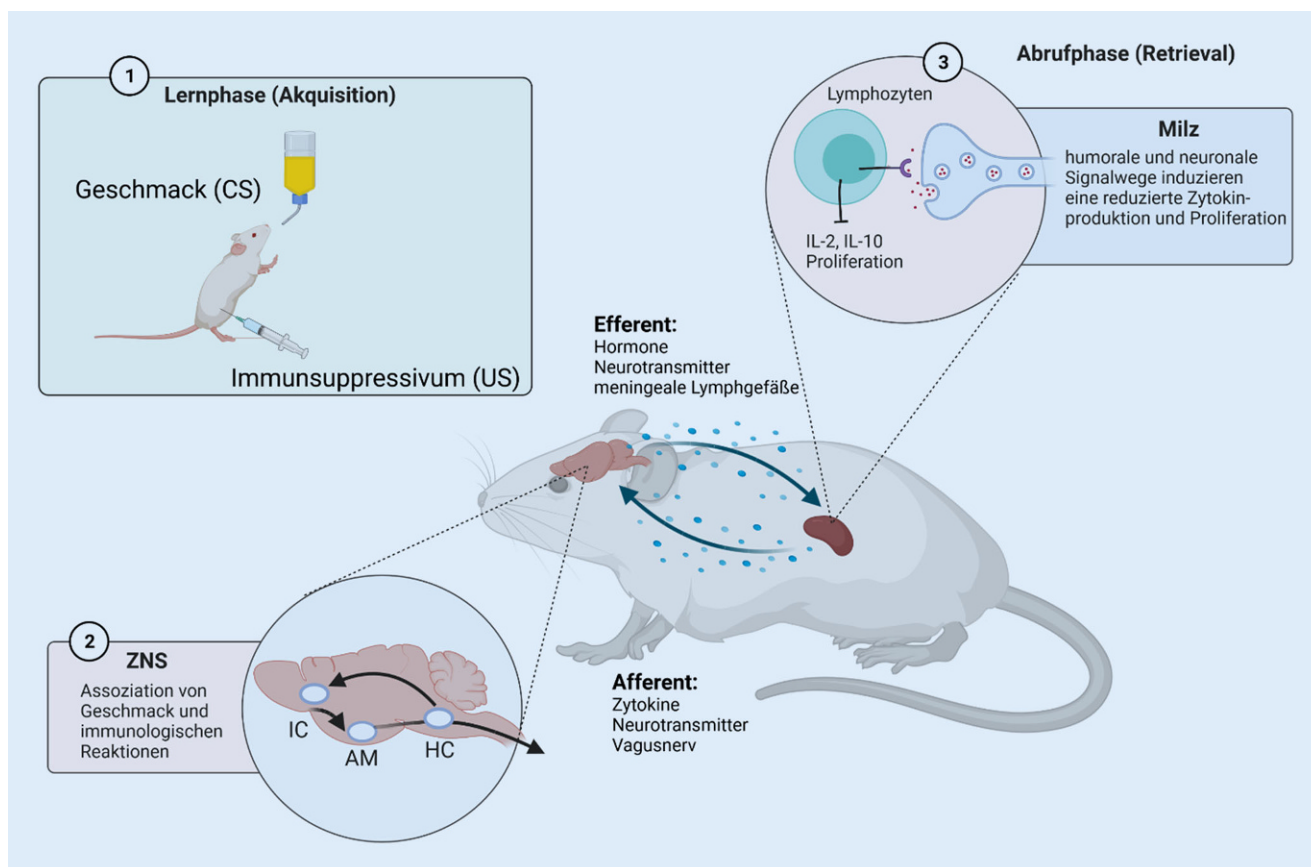
nen zu assoziieren. Jede Person, die schon einmal verdorbene Lebensmittel zu sich genommen hat, wird sich an die nachfolgenden gastrointestinalen Beschwerden, aber auch an den Geschmack oder Geruch erinnern und auch noch nach langer Zeit bei erneutem Erfahren der sensorischen Eindrücke diese Lebensmittel meiden. Evolutionär entwickelten sich erlernte Geschmacks- oder Geruchsaversionen sehr wahrscheinlich als adaptive Überlebensstrategie, um den Organismus vor dem Kontakt oder der Aufnahme von beispiels-



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen

Hier steht eine Anzeige.





**Abb. 1** ▲ Geschmacks-Immun Konditionierung und die zugrunde liegende Interaktion zwischen dem zentralen Nervensystem (ZNS) und dem peripheren Immunsystem. Während der Lernphase (1) werden konditionierter Stimulus (CS) und unkonditionierter Stimulus (US) mehrmals simultan dargeboten. Die Assoziation zwischen dem Geschmack (CS) und den immunologischen Reaktionen, induziert durch ein Immunsuppressivum (US), wird im ZNS (2) über Gehirnregionen wie dem Inselkortex (IC), der Amygdala (AM) und dem Hippocampus (HC) vermittelt. Zudem erhält das ZNS über efferente Signalwege durch Hormone und Neurotransmitter Informationen über den peripheren Immunstatus. Während der Abrufphase (3) der erlernten Assoziation genügt die alleinige Präsentation des CS, um über afferente Signalwege durch Zytokine und Neurotransmitter eine reduzierte Zytokinproduktion und Lymphozytenproliferation zu induzieren. *IL* Interleukin. (Erstellt mit BioRender.com)

weise gesundheitsschädlichen Allergenen zu schützen [7].

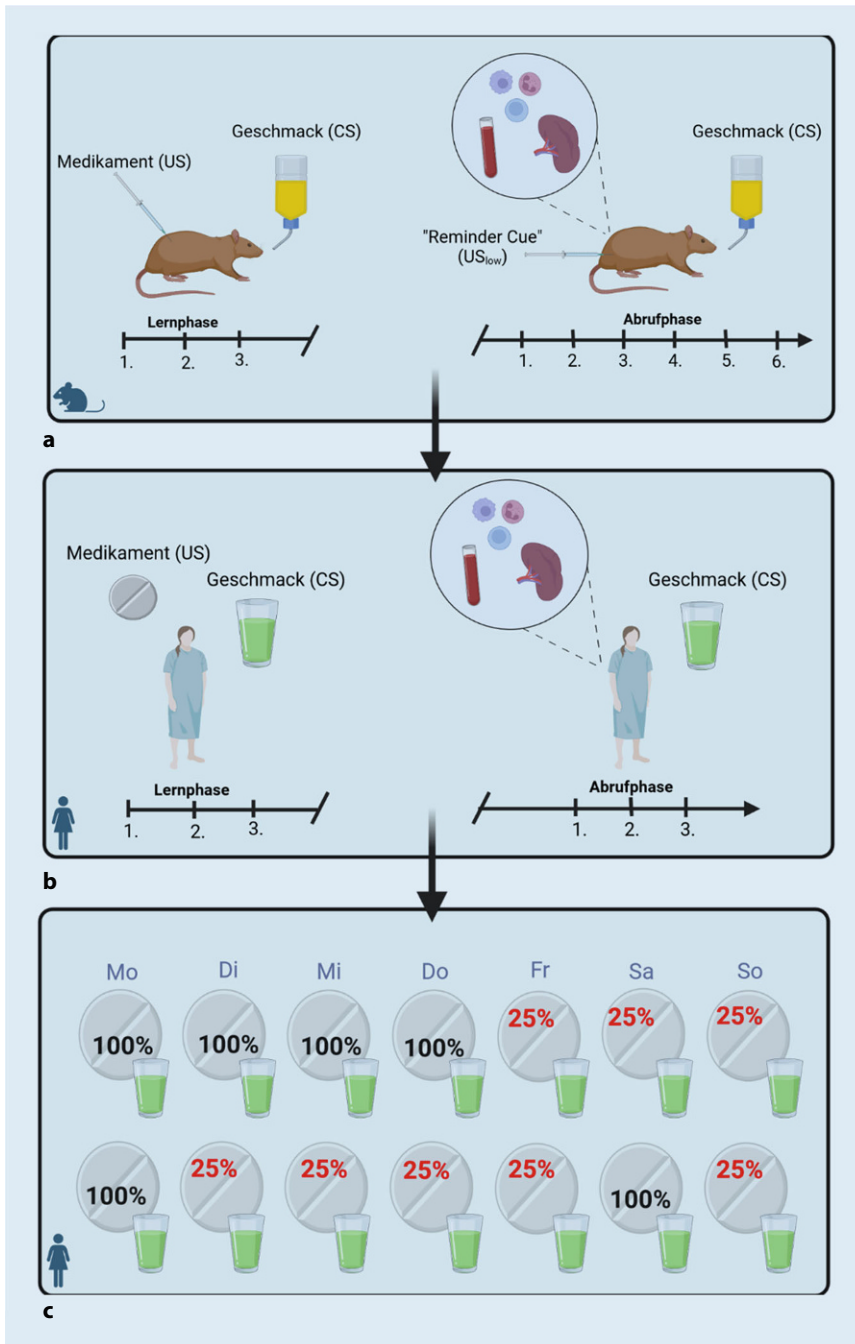
### » Immunologische Funktionen können durch assoziative Lernprozesse erlernt werden

Lernen und Erinnern sind auch feststehende Begriffe in der immunologischen Terminologie, wo sie die Erkennungs- und Verarbeitungsprozesse von Antigenen durch T- und B-Lymphozyten beschreiben. Immunologische Funktionen können jedoch auch durch, wie oben beschrieben, assoziative Lernprozesse oder klassische Konditionierung erlernt werden [7]. Bei erlernten Immunreaktionen wird in der Regel die Gabe einer immunmodulierenden Substanz, z. B. ein immunsuppressives Medikament, das den unkonditionierten Stimulus (US)

darstellt, mit der Präsentation eines neutralen Reizes, beispielsweise einem neuen Geruchs- oder Geschmacksreiz, gepaart. Bei der Re-Exposition dieses ehemals neutralen Reizes wird dieser zum konditionierten Stimulus (CS), der jetzt ähnliche Reaktionen im Immunsystem auslöst wie die als US eingesetzte Substanz. Gelernte Reaktionen im Immunsystem wurden erstmals von Mitarbeitern Pavlows beschrieben und Mitte der 1970er-Jahre von dem amerikanischen Psychiater Robert Ader und dem Immunologen Nicholas Cohen wiederentdeckt [1].

### Kommunikation zwischen dem Immunsystem und dem Nervensystem

Physiologische Grundlage für die auf den ersten Blick obskur anmutenden, erlernten Immunantworten ist die Kommunikation zwischen dem peripheren Immunsystem und dem zentralen Nervensystem (ZNS). Während lange Zeit davon ausgegangen wurde, dass das periphere Immunsystem und das ZNS weitestgehend unabhängig voneinander agieren, wurde die Kommunikation zwischen beiden Systemen in den letzten Jahrzehnten in immer mehr Einheiten bekannt. So kann das ZNS periphere Immunprozesse steuern und gleichzeitig Signale des peripheren Immunsystems detektieren, verarbeiten und sogar erinnern. Diese bidirektionale Kommunikation



**Abb. 2** ▲ Entwicklung von Konditionierungsprotokollen im Tierexperiment über humane Anwendung hin zur perspektivischen klinischen Implementierung. In tierexperimentellen Studien (a) gelang es bereits mithilfe eines spezifischen Geschmacks (CS) und eines immunmodulierenden Medikaments (US), eine Immunantwort, die den pharmakologischen Wirkungen des US ähnelt, zu konditionieren. Durch die Gabe von „Erinnerungshilfen“ (engl. „reminder cues“) konnte diese erlernte Immunantwort zudem aufrechterhalten werden. Zudem gelang es, Konditionierungsprotokolle in gesunden Probanden und Patienten (b) anzuwenden. Perspektivisch soll eine Implementierung derartiger Lernparadigmen in den klinischen Alltag (c) dazu beitragen, dass Medikamentendosierungen und damit einhergehende Nebenwirkungen reduziert werden, die Therapieeffizienz allerdings erhalten bleibt [8]. (Erstellt mit BioRender.com)

zwischen dem ZNS und dem Immunsystem tritt nicht nur unter pathologischen Zuständen auf. Infiltrierende Immunzellen patrouillieren routinemäßig durch das ZNS und spielen eine wichtige Rolle bei der Modulation kognitiver Prozesse wie Lernen, Erinnern oder soziales Verhalten [23].

Das ZNS reguliert die Aktivität des peripheren Immunsystems über

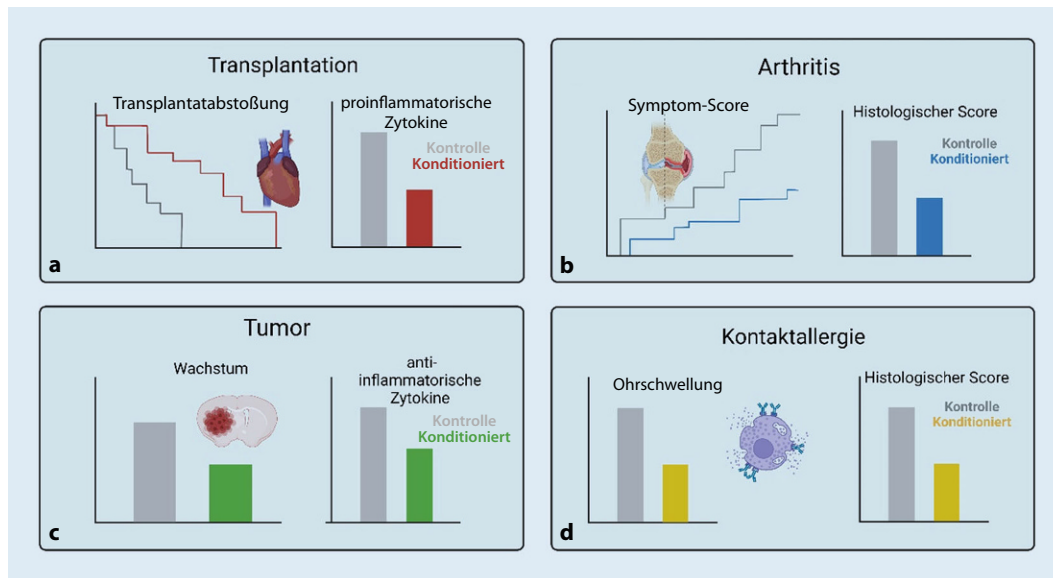
1. endokrine Signalwege (d. h. Hormone),
2. neuronale, efferente Signalwege, die sich aus sympathischen und parasympathischen Nervenbahnen und den zugehörigen Neurotransmittern Adrenalin, Noradrenalin und Acetylcholin zusammensetzen,
3. sensorische, periphere Signalwege, v. a. vermittelt durch die Neurotransmitter Glutamat und Substanz P und
4. meningeale Lymphgefäße.

Zum anderen erhält das ZNS über afferente, humorale Signalwege via pro- und antiinflammatorische Zytokine sowie neuronal über den Vagusnerv Informationen über den Immunstatus (■ Abb. 1) [23].

Ein aktuelles Beispiel für diese intensive Neuro-Immun-Interaktion beschreibt eine Studie, die die Kommunikation zwischen dem Inselkortex, eine für die Interzeption essenzielle Gehirnregion, und dem peripheren Immunsystem analysierte. In einem Kolitis- und Peritonitis-Maus-Modell gelang es der Arbeitsgruppe zunächst, die durch die periphere Entzündungsreaktion aktivierten zentralen Neuronenverbände im Inselkortex zu bestimmen. Nach dem Abklingen der Erkrankungen führte die Reaktivierung dieser Neuronen mittels chemogenetischer Verfahren zu einer erneuten Entzündungsreaktion im Kolon bzw. im Peritoneum der Tiere, was eindrucksvoll demonstriert, dass Gehirnregionen in der Lage sind, immunassoziierte Informationen zu erfassen, zu speichern und wieder abzurufen [15].

### Klassische Konditionierung von Immunfunktionen

Auch ohne ein tiefgehendes Verständnis der Interaktionen zwischen dem ZNS und dem Immunsystem gelang es den Wissenschaftlern Ader und Cohen, das Phänomen der Immunkonditionierung zu dokumentieren. Sie zeigten in einem kon-



**Abb. 3** ▲ Gelernte Immunmodulation in präklinischen Tiermodellen. **a** In einem Transplantationsmodell konnte durch die gelernte Immunsuppression die Abstoßungszeit von Haupthistokompatibilitätskomplex(engl. „major histocompatibility complex“) MHC)-inkompatiblen Herztransplantaten verlängert werden. Zudem wurde die Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-2 unterdrückt [4, 6]. **b** In ähnlicher Weise dämpfte die konditionierte Immunmodulation das Fortschreiten einer experimentell induzierten rheumatoiden Arthritis, was sich in verminderter Symptomatik und niedrigeren histologischen Entzündungswerten widerspiegelte [18]. **c** In einem experimentellen Glioblastomansatz wurde die Ausdehnung des Tumorwachstums durch konditionierte immunopharmakologische Effekte bei Tieren, die nur niedrige therapeutische Dosen des „mechanistic target of rapamycin“ (mTOR)-Inhibitors Rapamycin erhielten, reduziert. Gleichzeitig konnte eine periphere verminderte Produktion des entzündungshemmenden Zytokins IL-10 beobachtet werden [9]. **d** Das Konditionierungsparadigma reduzierte ebenfalls die Kontaktsensibilität in einem Allergiemodell (Ausmaß einer Ohrschwellung). Zudem konnte in der Immunhistologie eine geringere Leukozyteninfiltration festgestellt werden [3]. (Erstellt mit BioRender.com)

ditionierten Geschmacksaversionsparadigma (engl. „conditioned taste aversion“ (CTA) in Ratten, dass nach mehrmaliger Paarung des Zytostatikums Cyclophosphamid (CY) mit einem süßen Geschmack (CS, Saccharin) eine Assoziation zwischen beiden Stimuli entstand. Diese Assoziation konnten sie nach der Lernphase schließlich als konditionierte immunsuppressive Effekte durch die alleinige Re-Präsentation des CS (Saccharin) hervorrufen (▣ Abb. 2a) [7].

Mit ihren beeindruckenden Forschungsergebnissen ebneten Sie den Weg für das damals innovative Fachgebiet der Psychoneuroimmunologie. So gelang es in verschiedenen Tiermodellen nicht nur, die immunsuppressive Wirkung von CY zu konditionieren, sondern ebenfalls immunsuppressive Effekte anderer Medikamente mithilfe eines Geschmacks-Immun-Konditionierungsprotokolls abzurufen [10, 17, 19].

### Konditionierte Immunmodulation in präklinischen Krankheitsmodellen

In Paradigmen der gelernten Immunantwort wird in Tierexperimenten die Verabreichung des Calcineurininhibitors und immunsuppressiven Medikaments Cyclosporin A (CsA) mit der Präsentation eines gustatorischen Reizes gepaart. Mithilfe unterschiedlicher Konditionierungsprotokolle gelang es in Krankheitsmodellen wie Lupus erythematodes oder Kontaktallergie (▣ Abb. 3d), immunpharmakologische Effekte und damit verminderte Krankheits-symptome zu konditionieren. Selbst die Verlängerung der Abstoßungszeit transplantierter, vaskularisierter Organe war im Nagetier durch die Immunkonditionierung möglich (▣ Abb. 3a). Damit einhergehend wurde die Produktion von Zytokinen wie Interleukin(IL)-2 bei konditionierten Tieren durch die alleinige Präsentation des CS im Vergleich zu den Kontrollen unterdrückt [6]. In einem experimentellen Glioblastomansatz wurde die Prävention der Tumorentwicklung durch gelernte immunpharmakologische Effekte bei den Tieren

induziert, die nur niedrige therapeutische Dosen des „mechanistic target of rapamycin“ (mTOR)-Inhibitors Rapamycin zusammen mit dem CS erhielten [9] (▣ Abb. 3c).

Auch bei Autoimmunerkrankungen konnten im tierexperimentellen Modell der rheumatoiden Arthritis deutliche Verbesserungen der Symptome durch die gelernte Immunsuppression gezeigt werden (▣ Abb. 3b) [13, 14]. In einer aktuellen Studie wurde das Kollagen-Typ-II-induzierte Arthritis-Krankheitsmodell bei Ratten eingesetzt. Beim ersten Auftreten klinischer Symptome wurde die Gabe des CS (Saccharin) zusammen mit niedrig dosiertem CsA als „Erinnerungssignal“ injiziert. Diese durch das „Erinnerungssignal“ hervorgerufene Gedächtnisaktualisierung blockierte das Vergessen/Verlernen der erlernten Immunantwort bei den immunisierten Tieren und unterdrückte das Fortschreiten der Krankheit. Sowohl der klinische Arthritis-Score als auch die histologischen Entzündungssymptome konnten durch die erlernte Immunsuppression in Kombination mit niedrig dosiertem CsA (25%) signifikant vermindert werden und



glichen dabei dem Ausmaß einer pharmakologischen Behandlung mit 100% CsA-Dosierung [18].

### Konditionierte Immunmodulation beim Menschen

Die Möglichkeit, periphere Immunfunktionen durch assoziative Lernprozesse zu beeinflussen, wurde in verschiedenen experimentellen Lernverfahren bei gesunden Probanden vor ca. 20 Jahren erstmals genauer beschrieben [2, 5]. In einem Paradigma für Geschmacks-Immun-Lernen wurde CsA als US verwendet. Basierend auf den experimentellen Daten bei Nagetieren, erhielten gesunde männliche Probanden ebenfalls einen neuartigen Geschmack (CS) zusammen mit der oralen Gabe von CsA. Die Probanden zeigten während des Abrufs als erlernte Reaktion auf immunologischer Ebene eine verminderte Zytokin (IL-2, Interferon (IFN)- $\gamma$ ) Produktion (■ **Abb. 2b**) [5]. Weitere Studien dokumentieren, dass eine erlernte Immunsuppression auch nach einem längeren Intervall wiederholt abrufbar ist [24] und durch die Gabe subtherapeutischer CsA-Dosierungen zusammen mit dem CS über einen längeren Zeitraum aufrechterhalten werden kann [2].

### » Eine erlernte Immunsuppression ist auch nach einem längeren Intervall wiederholt abrufbar

Das enorme klinische Potenzial der Anwendung von Lernprotokollen zeigte sich schließlich in einer Studie mit nierentransplantierten Patienten, bei denen das Paradigma des Geschmacks-Immun-Lernens angewandt wurde. Während der Abrufphase zeigten die Patienten im Vergleich zu routinemäßigen Medikamentenregimen eine signifikant reduzierte T-Zell-Proliferation und Zytokinproduktion [12]. Diese Daten belegen, dass gelernte immunsuppressive Reaktionen als unterstützende, placebobasierte Dosisreduktion verwendet werden könnten, um als eine Strategie zur Verbesserung der Behandlungswirksamkeit in einer laufenden immunpharmakologischen Therapie zu dienen. Vor dem Hintergrund dieser vielversprechenden Ergebnisse konnten bisher nur wenige Studien positive Ergebnisse bei Patienten

dokumentieren. Die einzigen Befunde im Bereich von Autoimmunerkrankungen waren eine verhaltensbedingte Linderung der Symptome bei einem einzelnen Lupus-Patienten, eine erlernte verringerte Leukozytenzahl bei Patienten mit multipler Sklerose sowie eine Dosisreduktion von Glukokortikoiden und Symptomen bei Patienten mit Psoriasis (Übersicht bei [7]). Zusammengefasst deuten die experimentellen Befunde bei gesunden Probanden und Patienten darauf hin, dass erlernte immunsuppressive Wirkungen als unterstützende oder ergänzende Maßnahme zu einer pharmakologischen Intervention in der klinischen Praxis eingesetzt werden können.

### Herausforderungen auf dem Weg zur klinisch nutzbaren Immunkonditionierung

Die klassische Konditionierung von Immunfunktion mithilfe assoziativer Lernparadigmen bietet großes Potenzial für den Einsatz in klinischen Situationen. Um die beschriebenen Lernprotokolle allerdings perspektivisch als supportive Therapiemöglichkeit in den klinischen Alltag zu implementieren (■ **Abb. 2c**), gilt es, die zugrunde liegenden lerntheoretischen, neurobiologischen und immunologischen Mechanismen besser zu verstehen [8].

Eine erste Herausforderung stellt hierbei die langfristige Aufrechterhaltung erlernter Immunantworten gegen das Vergessen/Verlernen (Extinktion) dar. Extinktion ist allgemein als eine Form des Lernens definiert, bei der die erlernte Assoziation zwischen 2 Reizen (US und CS) durch die wiederholte alleinige Präsentation des CS in Abwesenheit des US geschwächt wird [20]. In tiereperimentellen Studien zur Immunkonditionierung konnte bereits gezeigt werden, dass sub- oder gering-therapeutische Dosierungen des als US verwendeten Medikaments in Kombination mit dem CS als „Erinnerungshilfen“ oder „reminder cues“ genutzt werden können, um die gelernte Immunreaktion vor der Extinktion zu schützen [17]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass erlernte Gedächtnisspuren bei ihrem Abruf für einen gewissen Zeitraum empfänglich gegenüber Veränderungen sind. Unabhängig von der Art der gelernten Assoziation ist somit so-

wohl eine erneute Verstärkung der gelernten Reizverbindung (Rekonsolidierung) als auch eine Abschwächung (Extinktion) der Gedächtnisspur möglich.

Darüber hinaus zeigten Studien mit Ratten, dass das Zeitintervall (Retentionsintervall) zwischen dem Erlernen (Akquisitionsphase) und dem Abruf konditionierter Immunantworten (Retrieval) auf 14 bzw. 30 Tage erweiterbar ist [10]. Diese Befunde weisen darauf hin, dass das Geschmacks-Immun-Gedächtnis offenbar auch über lange Zeiträume bestehen bleibt. Auch beeinträchtigten im Tierexperiment weder eine Darbietung des US noch eine Exposition des CS vor der eigentlichen Lernphase eine erfolgreiche Immunkonditionierung [16].

Offen bleibt an dieser Stelle allerdings, welche Art von Konditionierungsprotokoll die bestmöglichen Effekte erzielt und diese vor der Gewöhnung und Extinktion bewahrt. Ob die im Zuge der Immunkonditionierung eingesetzten Medikamente endogene Substanzen freisetzen müssen oder ob die assoziativen Lernprotokolle ebenfalls mit exogenen, monoklonalen Antikörpern, sprich Biologika bzw. Biosimilars, erfolgreich durchgeführt werden können, ist ebenfalls nicht bekannt. Nichtsdestotrotz wird es wichtig sein, Prädiktoren für gelernte Immunantworten zu analysieren, die zwischen sog. „Respondern“ und „Non-Respondern“ differenzieren können. So zeigten die Daten einer Konditionierungsstudie mit CsA, dass Plasma-Noradrenalinspiegel zusammen mit der Ängstlichkeit in gesunden männlichen Probanden nahezu 60% der Varianz der gelernten IL-2-Suppression vorhersagen konnten [21]. Bei der Konditionierung von Immunantworten stellt sich ebenfalls die Frage, ob und inwieweit mögliche Nebenwirkungen der Medikamente ebenfalls konditioniert werden. Erste Studien in gesunden Probanden deuten jedoch daraufhin, dass die unerwünschten Nebenwirkungen von CsA nicht mit konditioniert werden [11], auch weil die gelernte Immunreaktion im Vergleich zur Wirkung von CsA über unterschiedliche immunologische Mechanismen gesteuert wird [22].

## Fazit für die Praxis

- Konditionierungsprotokolle zeigen in experimentellen Studien großes, klinisches Potenzial.
- Der Einsatz von assoziativen Lernparadigmen als unterstützende Maßnahme zur pharmakologischen Intervention zeigt neue Wege zur Behandlungsoptimierung auf, die darauf abzielen, eingesetzte Medikamentendosierungen und somit unerwünschte Nebenwirkungen und Behandlungskosten zu reduzieren und parallel dazu die Therapieeffizienz aufrechtzuerhalten.
- Allerdings besteht noch großer Forschungsbedarf, um zum einen die Mechanismen der gelernten Immunantwort in präklinischen Studien weiter zu verstehen, zum anderen um diese assoziativen Lernprozesse in Studien mit gesunden Proband\*innen und Patient\*innen für den Einsatz im klinischen Alltag zu optimieren.

## Korrespondenzadresse

## Dr. rer. nat. L. Heiß-Lückemann

Institut für Medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, Center for Translational Neuro- and Behavioral Sciences (C-TNBS), Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen  
Hufelandstr. 55, 45122 Essen, Deutschland  
laura.heiss-lueckemann@uk-essen.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** M. Jakobs, M. Hadamitzky, M. Schedlowski und L. Heiß-Lückemann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Ader R, Cohen N (1975) Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 37:333–340
2. Albring A, Wendt L, Benson S et al (2014) Preserving learned immunosuppressive placebo response: perspectives for clinical application. *Clin Pharmacol Ther* 96:247–255
3. Exton MS, Elfers A, Jeong WY et al (2000) Conditioned suppression of contact sensitivity is independent of sympathetic splenic innervation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279:R1310–R1315
4. Exton MS, Schult M, Donath S et al (1998) Behavioral conditioning prolongs heart allograft survival in rats. *Transplant Proc* 30:2033
5. Goebel MU, Trebst AE, Steiner J et al (2002) Behavioral conditioning of immunosuppression is possible in humans. *FASEB J* 16:1869–1873

## Conditioning of the immune system—Already clinically usable?

The brain and the immune system permanently exchange information via various neuronal and humoral signaling pathways. This communication network forms the basis for controlling peripheral immune functions via associative learning or conditioning processes. Establishing a learned immune reaction, an immunomodulatory drug that represents the unconditioned stimulus (US) is paired with a new odor or taste stimulus. Re-presenting this previously neutral odor or taste stimulus, its now functions as a conditioned stimulus (CS) and triggers reactions in the immune system similar to those formerly induced by the drug used as US. Using different learning protocols, it was possible to condition immunopharmacological effects in animal disease models, such as lupus erythematosus, contact allergy or rheumatoid arthritis, thereby reducing disease symptoms. Preliminary experimental studies in healthy volunteers and patients confirmed a possible clinical use of learned immune responses with the aim of using associative learning protocols as complementary measures to pharmacological interventions in clinical practice in order to reduce drug doses and thus undesirable drug side effects while maintaining therapeutic efficacy. However, there is still a great need for further research to understand the mechanisms of learned immune responses in preclinical studies and to optimize the associative learning processes for using them in the clinical routine in studies with healthy volunteers and patients.

## Keywords

Taste-immune learning · Placebo · Classical conditioning · Learned immune response · Supportive treatment approach

6. Hadamitzky M, Bosche K, Wirth T et al (2016) Memory-updating abrogates extinction of learned immunosuppression. *Brain Behav Immun* 52:40–48
7. Hadamitzky M, Luckemann L, Pacheco-Lopez G et al (2020) Pavlovian conditioning of immunological and neuroendocrine functions. *Physiol Rev* 100:357–405
8. Hadamitzky M, Schedlowski M (2022) Harnessing associative learning paradigms to optimize drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 43:464–472
9. Hetze S, Barthel L, Lückemann L et al (2022) Taste-immune associative learning amplifies immunopharmacological effects and attenuates disease progression in a rat glioblastoma model. *Brain Behav Immun* 106:270–279
10. Hörbelt T, Martínez-Gómez EM, Hadamitzky M et al (2019) Behaviorally conditioned immunosuppression with cyclosporine A forms long lasting memory trace. *Behav Brain Res* 376:112208
11. Kahl AL, Kirchoff J, Petrakova L et al (2018) Are adverse events induced by the acute administration of Calcineurin inhibitor Cyclosporine A behaviorally conditioned in healthy male volunteers? *Clin Ther* 40:1868–1877
12. Kirchoff J, Petrakova L, Brinkhoff A et al (2018) Learned immunosuppressive placebo responses in renal transplant patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:4223–4227
13. Klosterhalfen S, Klosterhalfen W (1990) Conditioned cyclosporine effects but not conditioned taste aversion in immunized rats. *Behav Neurosci* 104:716–724
14. Klosterhalfen W, Klosterhalfen S (1983) Pavlovian conditioning of immunosuppression modifies adjuvant arthritis in rats. *Behav Neurosci* 97:663–666
15. Koren T, Yifa R, Amer M et al (2021) Insular cortex neurons encode and retrieve specific immune responses. *Cell* 184:5902–5915e17
16. Lückemann L, Bosche K, Engler H et al (2016) Pre-exposure to the unconditioned or conditioned stimulus does not affect learned immunosuppression in rats. *Brain Behav Immun* 51:252–257
17. Lückemann L, Hetze S, Horbelt T et al (2021) Incomplete reminder cues trigger memory reconsolidation and sustain learned immune responses. *Brain Behav Immun* 95:115–121
18. Lückemann L, Stangl H, Straub RH et al (2020) Learned immunosuppressive placebo response attenuates disease progression in a rodent model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 72:588–597
19. Lückemann L, Unterberdorster M, Martinez Gomez E et al (2019) Behavioral conditioning of anti-proliferative and immunosuppressive properties of the mTOR inhibitor rapamycin. *Brain Behav Immun* 79:326–331
20. Myers KM, Carlezon WA Jr. (2010) Extinction of drug- and withdrawal-paired cues in animal models: relevance to the treatment of addiction. *Neurosci Biobehav Rev* 35:285–302
21. Ober K, Benson S, Vogelsang M et al (2012) Plasma noradrenaline and state anxiety levels predict placebo response in learned immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 91:220–226
22. Riether C, Kavelaars A, Wirth T et al (2011) Stimulation of beta(2)-adrenergic receptors inhibits calcineurin activity in CD4(+) T cells via PKA-AKAP interaction. *Brain Behav Immun* 25:59–66
23. Schiller M, Ben-Shaan TL, Rolls A (2021) Neuronal regulation of immunity: why, how and where? *Nat Rev Immunol* 21:20–36
24. Wirth T, Ober K, Prager G et al (2011) Repeated recall of learned immunosuppression: evidence from rats and men. *Brain Behav Immun* 25:1444–1451