

Entwicklung und Störungen der immunologischen Funktionen

Von

W. H. HITZIG

Universitätsklinik, Zürich

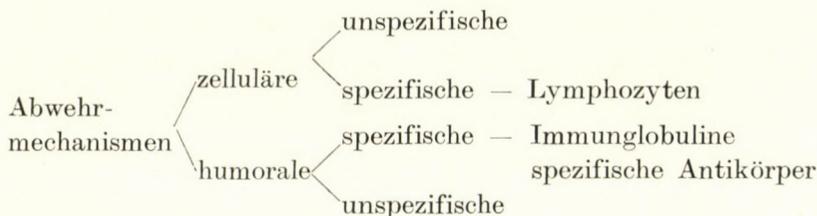
(Eingegangen am 5. April 1968)

Nach der Erörterung der physiologischen Entwicklung der Immunglobuline in der pränatalen und postnatalen Phase und ihrer Normalwerte bei Frühgeborenen werden die anatomische Entwicklung des lymphatischen Gewebes, ihre funktionelle Kapazität («immunologische Kompetenz»), die Prüfung der Antikörperbildungsfähigkeit und die Untersuchung der zellulären Immunität besprochen. Im folgenden werden die pathologischen Zustände der immunologischen Mechanismen und zwar die drei kongenitalen Formen (Brutonsche Agammaglobulinämie, Nézelofische Alymphozytose und die Schweizerische Form der Agammaglobulinämie) behandelt und die Dysgammaglobulinämien, die transitorischen Mangelzustände (Ausreifungsstörungen), die erworbenen Defekte der Immunmechanismen, die idiopathische und sekundäre Formen kurz erwähnt.

1. EINLEITUNG

Der Körper verfügt über verschiedene Abwehrsysteme, die seine Integrität gegenüber schädlichen Einwirkungen von innen und von außen verteidigen:

fügen wir noch immer nicht über adäquate Methoden zur Messung von Lymphozytenfunktionen. Anatomisch sind beide Reaktionsarten an das lymphatische System gebunden, dessen histologischer Aufbau zusätzliche Auskünfte liefern kann.



Im folgenden werden nur die spezifischen Abwehrmechanismen weiter behandelt; sie können mit den immunologischen Funktionen gleichgesetzt werden.

Immunglobuline und spezifische Antikörper können seit längerer Zeit exakt bestimmt werden; dagegen ver-

2. PHYSIOLOGISCHE ENTWICKLUNG DER IMMUNOLOGISCHEN ABWEHRFÄHIGKEIT

Beim Übergang von der intrauterinen Umgebung in die fremde Außenwelt werden die Abwehrmechanismen besonders stark beansprucht. Ihre

physiologische Entwicklung hat daher besondere Beachtung gefunden; die Kenntnis dieser Daten ist besonders für den Pädiater wichtig. Bei der Beurteilung von Normalwerten müssen zwei Fehlermöglichkeiten berücksichtigt werden:

— physiologische Fehlerquellen: jeder Infekt stimuliert die Abwehrmechanismen. In Studien der Normalwerte sollten daher nur Kinder ohne Infekte aufgenommen werden. Diese Forderung ist allerdings umso weniger realisierbar, je älter das Kind wird;

— methodische Fehler: ihr Ausmaß muß auf Grund kontrollierter Studien berechnet werden.

2.1. Physiologische Entwicklung der Immunglobuline

Die Untersuchungstechnik durchschritt folgende Stufen: Bestimmung der Gesamt-Immunglobulin-(= Gammaglobulin-)fraktion in der Papierelektrophorese; Schätzung der Menge der einzelnen Immunglobulinfraktionen in der Immunoelktrophorese; semiquantitative Bestimmung der Einzelkomponenten mit einfachen Systemen der Immunodiffusion; quantitative Bestimmung mit Hilfe verbesserter Immunodiffusionsmethoden.

2.1.1. *Pränatale Entwicklung.* SCHEIDEGGER [7] untersuchte 1956 mit Hilfe der damals neuen Methoden der Immunoelktrophorese das Auftreten zahlreicher Antigenkonstituenten des Blutserums von Foeten. Die IgG-Linie war schon im 6. Gestationsmonat nachweisbar, ihre Intensität

nahm bis zur Geburt ständig zu, dagegen fehlten die Präzipitationslinien des IgA und des IgM. — Diese Befunde wurden seither von zahlreichen Untersuchern bestätigt. Mit verschiedenartigen Methoden konnte bewiesen werden, daß das IgG des Fetus von seiner Mutter her stammt und ihm transplacentar übertragen wird. Die Antikörperausrüstung des Neugeborenen entspricht daher den IgG-Antikörpern der Mutter. Die Menge des übertragenen IgG steigt logarithmisch bis zur Geburt an.

2.1.2. *In der postnatalen Phase* ist die weitere Entwicklung dadurch gekennzeichnet, daß die Eigensynthese von Immunglobulinen beim Säugling erst allmählich einsetzt: das transplacentare mütterliche IgG wird im Verlauf der ersten Lebensmonate durch Katabolismus aufgebraucht; seine Konzentration sinkt zunächst steil ab, bis die Eigensynthese einsetzt und nun zu einem allmählichen Wiederanstieg führt. Der tiefe »Trog« der Gammaglobulinkonzentration mit einem Minimum am Ende des 3. Trimenons äußert sich auch klinisch in einer erhöhten Infektanfälligkeit. Die Schwankungsbreite der Normalwerte ist in dieser Zeit besonders groß. Durch Eigensynthese steigt das IgG allmählich wieder an, es erreicht aber erst im 2. Lebensjahr die Werte des Erwachsenenalters.

Demgegenüber werden die kleineren Ig-Fractionen nicht durch die Plazenta übertragen. Sie sind beim Neugeborenen gar nicht oder nur in ganz geringen Konzentrationen nachweisbar. Die Synthese des IgA setzt

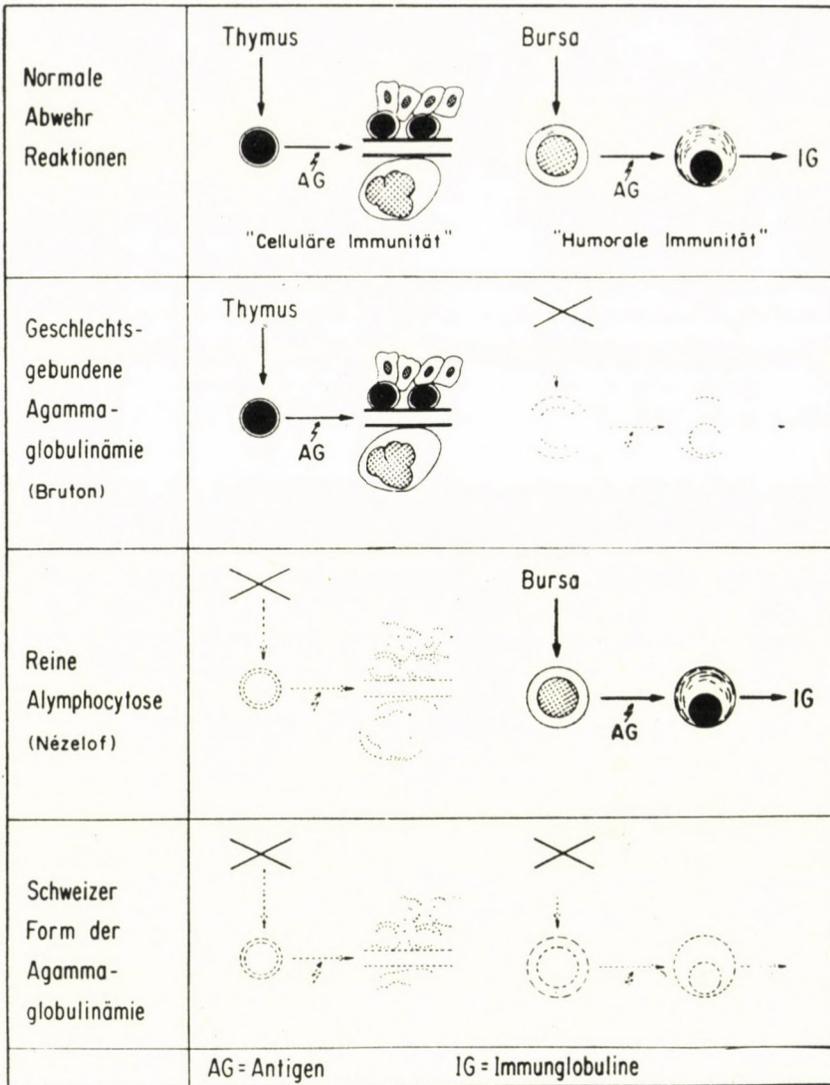


ABB. 1. Schematische Darstellung des möglichen pathogenetischen Mechanismus verschiedener kongenitaler, vererbter Leiden mit Ausfall immunologischer Mechanismen. Die theoretische Annahme von 2 distinkten immunologischen Zentralorganen (Thymus und Bursa Fabricii) entsprechend dem »Two component concept« von Good ist dem Schema zugrunde gelegt. Beim rein humoralen Antikörpermangel-syndrom der Knaben (BRUTON) würde danach die Induktion durch die Bursa (resp. ihr Äquivalent) fehlen, bei der Alymphocytose (NÉZELOF) ist der Thymus schwer pathologisch, ebenso wie bei der schwersten Störung (Schweizerische Form der Agammaglobulinämie), die sich aus dem kombinierten Ausfall der Induktion durch Thymus und Bursa erklären ließe

nur zögernd ein, und Erwachsenenwerte werden erst im Alter von mehreren Jahren erreicht, dagegen ist die Synthese von IgM schon früher und in größeren Quantitäten möglich. — Prinzipiell konnten wir alle diese Feststellungen schon 1957 machen [3]. Sie sind seither von zahlreichen Untersuchern bestätigt und mit exakteren Methoden präzisiert worden. Hier muß aber noch einmal daran erinnert werden, daß vor allem die Auswahl des untersuchten Patientenkollektivs entscheidend wichtig ist. Verschiedene Autoren fanden, daß die Synthese von IgM durch Infekte prompt stimuliert wird, was auch intrauterin schon möglich ist. Wir beurteilen daher eine IgM-Erhöhung über die physiologischen Grenzwerte hinaus in den ersten 10 Lebenstagen als einen wichtigen Hinweis auf eine durchgemachte pränatale Infektion.

2.1.3. Normalwerte bei Frühgeborenen. Je früher die transplazentare Übertragung von IgG aufhört, desto ärmlischer ist die Ausstattung des Neugeborenen mit Antikörpern. Das Minimum der IgG-Konzentration liegt daher umso tiefer, je früher vor dem Termin das Kind geboren wurde. Deswegen wurde das Patientengut in einer früheren Arbeit [8] in 2 Gruppen unterteilt, die Kinder mit einem Geburtsgewicht von über, resp. unter 1500 g umfaßten.

Aus mehreren ähnlichen Untersuchungen geht klar hervor, daß nicht das Gestationsalter, sondern der Geburtstermin den Zeitpunkt der Eigensynthese von Antikörpern bestimmt. Der Wiederanstieg der Immunglobu-

linkonzentration aufgrund eigener Synthese beginnt beim frühgeborenen Kind also relativ früher als beim ausgetragenen.

2.2. Lymphozyten

Typische Lymphozyten sind schon vor der 10. Gestationswoche in reichlicher Menge vorhanden [5]. Nach den bisher vorliegenden Befunden scheint es, daß ihre Quantität relativ zum Gewicht des Fetus ungefähr unverändert bleibt.

2.3. Anatomische Entwicklung des lymphatischen Gewebes

Die Bildungsstätten sowohl der Lymphozyten als auch der humoralen Antikörper wurden in den letzten Jahren auch morphologisch wieder neu genau untersucht. Auf Grund von phylogenetischen sowie ontogenetischen Studien gelangte die Schule von GOOD zur Formulierung folgender Hypothesen:

— Das lymphatische Gewebe hat einen hierarchischen Aufbau, indem zentrale Organe die Entwicklung und Funktion peripherer Organe steuern. Von den zentralen Organen ist die maßgebende Rolle des Thymus für die normale Lymphozytenfunktion bei vielen Tierarten gesichert; die Vögel besitzen in der Bursa Fabricii ein zweites ähnlich gebautes Organ, das in analoger Weise die Bildung humoraler Antikörper reguliert. Allerdings ist das entsprechende Organ

(»Bursa-Äquivalent«) bei den Säugtieren noch nicht identifiziert worden.

— Im ganzen postnatalen Leben basieren die Abwehrmechanismen auf zellulären und humoralen Funktionen, deren Unterschiede aus der Annahme einer Induktion durch Thymus resp. Bursa während der Embryonal-Entwicklung erklärbar sind (»Two component concept«).

Es muß allerdings betont werden, daß es sich um Theorien handelt, die beim Menschen in mancher Beziehung noch nicht bewiesen sind.

2.4. Funktionelle Kapazität (»Immunologische Kompetenz«)

Die letzte Entscheidung über die Wirksamkeit der Abwehrmechanismen ergibt sich aus ihrer Funktion, d. h. aus der Fähigkeit zur Reaktion auf antigene Stimuli. Im allgemeinen sind derartige Prüfungen umständlich und langdauernd. Allerdings sind für einzelne Antikörper schon seit langer Zeit einfache intrakutane Testmethoden bekannt, die in großem Umfang und auf einfache Art eingesetzt werden können.

2.4.1. Prüfung der Antikörperbildungsfähigkeit. Intrakutane Diphtherie-Toxin-Injektion zeigt im Schicktest das Fehlen oder das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern an. Für gründlichere Untersuchungen ist die Bestimmung der Antikörpertiter gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Poliomyelitis, Salmonellen und Antistreptolysin sowie der Isoagglutinine notwendig. Meistens ergibt sich aus den Ergebnissen eine

klare Entscheidung: nur wenn nach mehreren Antigen-Injektionen keine Antikörper gebildet werden, darf im strengen Sinne von Antikörpermangelsyndrom gesprochen werden. — Trotz dem mit diesen Untersuchungen verbundenen großen Aufwand kann allerdings eingewendet werden, daß hunderte von weiteren Antigenen nicht geprüft wurden. Es ist einzuräumen, daß ein dissoziiertes Antikörpermangelsyndrom zum mindesten theoretisch denkbar ist. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind nötig besonders bei Fällen, bei denen der klinische Befund nicht mit den Laboratoriumsuntersuchungen übereinstimmt.

2.4.2. Untersuchung der zellulären Immunität. Grundlegend wichtig sind auch heute noch v. PIRQUETS Untersuchungen zur Tuberkuloseimmunität. Man spricht daher mit Recht von Reaktionen vom Tuberkulintyp oder vom verzögerten Typ (delayed hypersensitivity). Für alle diese Prüfungen muß der Patient allerdings dem Antigen ausgesetzt werden, womit gewisse Gefahren verbunden sein können. Auf der Suche nach einem in vitro durchführbaren Test steht heute die Stimulation von Lymphozyten in der Kurzkultur im Vordergrund. Als Stimulans werden spezifische Antigene oder das in seiner Wirkung noch immer ungeklärte Phytohämagglutinin benutzt. Die Transformation und Proliferation der Lymphozyten, die dadurch ausgelöst wird, kann entweder morphologisch oder empfindlicher durch Bestimmung der Aufnahme von radioaktivem Thymidin gemessen werden.

3. PATHOLOGISCHE ZUSTÄNDE IMMUNOLOGISCHER MECHANISMEN

3.1. Kongenitale Leiden

Diese seltenen Leiden wurden als Naturexperimente sehr ausführlich studiert; solche Studien haben entscheidend zum Verständnis der physiologischen Rolle einzelner Abwehrmechanismen beigetragen. Wenn wir dem »Two component concept« von

GOOD [2] folgen, können sie in 3 Gruppen eingeteilt werden, die auf dem Ausfall zellulärer oder humoraler Faktoren allein oder in Kombination beruhen. Die entsprechenden klinischen Zustände können folgendermaßen umschrieben werden (Differentialdiagnose s. Tab. I).

3.1.1. *Isoliertes humorales Antikörpermangelsyndrom* von BRUTON 1952 unter dem Namen Agammaglobulinämie beschrieben [1]. Infolge eines

TABELLE I

Differentialdiagnose der kongenitalen immunologischen Defekt-Zustände

Befunde	Agammaglobulinämie (BRUTON)	Allymphozytose (NÉZELOF)	Schweizerische Form der Agammaglobulinämie	Dysgammaglobulinämien
<i>Klinische</i>				
Beginn Alter	Jahre	Wochen	Wochen	Monate
Verlauf	rel. benigne	maligne	maligne	maligne oder benigne
Haut-Infekte	+	+	+	+
Diarrhöe	- od. (+)	+	+	- od. +
Pertussoider Husten	-	?	+	?
Soor	-	+	+	- od. +
Therapieerfolg	+	-	-	+ od. -
<i>Hämatologische</i>				
Lymphopenie	-	+	+	- od. +
<i>Immunologische</i>				
Immunglobuline	-	+	-	dissoziiert
Reaktion vom verzögerten Typ	+	-	-	+ od. -
<i>Pathologisch-anatomische</i>				
Thymus	normal	pathologisch	pathologisch od. fehlend	?
Lymphknoten	pathologisch	pathologisch	pathologisch	pathologisch
Plasmazellen	-	+	-	+
<i>Genetische</i>				
Übertragung	gonosomal	autosomal	autosomal oder gonosomal	autosomal

Mangels an Plasmazellen können keine Immunglobuline und keine spezifischen Antikörper gebildet werden. Klinisch resultiert daraus eine erst im Laufe der ersten Lebensjahre manifest werdende Infektneigung. Durch regelmäßige Ersatztherapie mit humanem Gammaglobulin und frühzeitige antibiotische Behandlung können diese Patienten weitgehend infektfrei gehalten werden. Die Reaktionen vom verzögerten Typ sind intakt. Die Krankheit ist typischerweise genetisch bedingt, betrifft nur Knaben und wird geschlechtsgebunden vererbt. Theoretisch muß eine Entwicklungsstörung des Bursa-abhängigen Systems postuliert werden.

3.1.2. *Isolierter Defekt der zellulären Immunität* von NÉZELOF 1964 unter dem Titel der »Alymphozytose« beschrieben [6]. Bei diesen Patienten sind die Lymphozyten quantitativ sehr stark vermindert (weniger als 1/10 der Norm); sie scheinen auch qualitativ ungenügend zu sein. Dagegen sind Plasmazellen vorhanden und die Immunglobuline werden in normalen Mengen gebildet; allerdings weisen neueste Untersuchungen darauf hin, daß die Prägung der Immunglobulin-Moleküle zu spezifischen Antikörpern gestört sein dürfte, sodaß auch hier mindestens teilweise ein humorales Antikörpermangelsyndrom vorliegen würde.

3.1.3. *Kombinierte Defektzustände der Immunmechanismen* (Schweizerische Form der Agammaglobulinämie). Wegen des schweren Daniederliegens aller immunologischen Funk-

tionen erkranken diese Patienten schon in den ersten Lebenstagen oder -wochen. Da die zellulären Funktionen bisher auf keine Art wirksam ersetzt werden können, sterben alle Patienten im Lauf des ersten Lebensjahres.

Besonderes Interesse hat bei den mit Lymphopenie einhergehenden Formen (Typ 2) und 3) der anatomische Bau des Thymus gefunden; das ganze Organ ist schwer hypoplastisch (oder sogar völlig aplastisch), oft besteht ein inkompletter Deszensus. Die Architektur ist schwer gestört, und im Mark sind die normalen Thymozyten durch große retikuläre oder epitheliale Zellen ersetzt; ferner fehlen die Hassallschen Körperchen regelmäßig, während sie bei Thymusatrophie anderer Genese vorhanden sind und infolge ihrer Persistenz sogar stärker in den Vordergrund treten. Das theoretische Postulat einer Fehlentwicklung des Thymus-abhängigen Systems ist damit durch die pathologisch-anatomischen Befunde beim Menschen gesichert.

Die Schweizerische Form der Agammaglobulinämie wurde sowohl in einer autosomal-rezessiv als auch in einer geschlechtsgebunden vererbten Form nachgewiesen [4].

3.1.4. *Als Dysgammaglobulinämien oder Dyslymphozytosen* können inkomplette Formen der oben beschriebenen Krankheitsbilder bezeichnet werden. Die Abgrenzungen sind hier noch unscharf, und bis zu einer brauchbaren systematischen Einteilung werden noch sehr viele klinische Fälle exakt untersucht werden müssen. Trotzdem darf wohl angenommen

werden, daß derartige inkomplette Fälle in der Praxis häufiger und wichtiger sind als die oben beschriebenen kompletten Krankheiten.

3.2. *Transitorische immunologische Mangelzustände (Ausreifungsstörungen)*

Hier sei lediglich an das frühkindliche humorale Antikörpermangel-syndrom erinnert. Es kann als physiologisch bezeichnet werden, wenn es sich im Ausmaß der oben beschriebenen Normalwerte hält. Pathologische Abweichungen betreffen einerseits den Zeitpunkt des Einsetzens einer Eigensynthese (verzögerte Ausreifung der Immunglobuline), andererseits das Ausmaß der Hypogammaglobulinämie (tieferes Minimum der Immunglobulinwerte).

3.3. *Erworbene Defekte der Immunmechanismen*

Sie treten besonders im höheren Lebensalter auf und spielen deswegen bei Kindern keine wichtige Rolle.

3.3.1. *Idiopathische Formen* unterscheiden sich von den kongenitalen in bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens (Spät-Manifestation in jedem Lebensalter), durch das Fehlen einer genetischen Verankerung und im sehr unterschiedlichen Schweregrad; die Laborbefunde können aber jeder Form der kongenitalen Leiden genau entsprechen.

3.3.2. *Sekundäre oder Begleit-Formen*, die als Folgen einer faßbaren Grundkrankheit (z. B. Verdrängung des lymphatischen Gewebes durch infiltrative Prozesse) verstanden werden können.

Immunologische Defekt-Zustände zeigen nicht nur faszinierende theoretische Neuerkenntnisse der Medizin auf, sondern sie sind auch in der Praxis von beträchtlicher Bedeutung geworden. Viele Fragen sind noch ungelöst — hier sei nur an die vermutete Rolle immunologischer Mechanismen bei der Entstehung, resp. bei der Heilung maligner Tumore erinnert —, sodaß von der weiteren Forschung noch wichtige zukünftige Entwicklungen erwartet werden dürfen.

LITERATUR

1. BRUTON, O. C.: Agammaglobulinemia. *Pediatrics* **9**, 722 (1952).
2. GOOD, R. A., MCGREGOR, D. D.: The immunological activities of lymphocytes. Karger, Basel 1965.
3. HITZIG, W. H.: Praktische und theoretische Ergebnisse neuerer Bluteiweißuntersuchungen. *Schweiz. med. Wschr.* **90**, 1149 (1960).
4. HITZIG, W. H., BARANDUN, S., COTTIER, H.: Die schweizerische Form der Agammaglobulinämie. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **27**, 79 (1968).
5. KAY, H. E. M.: Concepts of cellular deficiency and replacement therapy in agammaglobulinemia. 3rd Developmental Immunology Workshop, In: Ed.: R. R. Smith, P. A. Miescher, R. A. Good. Univ. Florida Press, Gainesville 1968.

6. NÉZELOF, C., JAMMET, M. L., LORTHO-LARY, P., LABRUNE, B., LAMY, M.: L'hypoplasie héréditaire du thymus. Arch. franç. Pédiat. **21**, 897 (1964).
7. SCHEIDEGGER, J. J., MARTIN, E., RIOTTON, G.: L'apparition des diverses com-
posantes antigéniques du sérum au cours du développement foetal. Schweiz. med. Wschr. **86**, 224 (1956).
8. WERDER-KIND, H.: Das Serumeiweißbild beim Frühgeborenen. Helv. pediat. Acta **18**, 450 (1963).

Prof. Dr. W. H. HITZIG
Universitätskinderklinik
Steinwiesstraße 75
8032 Zürich, Schweiz