

Immunglobulin im Serum und Tracheobronchialsekret bei an spastischer Bronchitis erkrankten Säuglingen

Von

ÉVA KAISER, MÁRIA AMBRUS und D. KOLLÁR

Kinderklinik der Medizinischen Universität Pécs, Unterzentrale des Blutspendedienstes
und Komitatskrankenhauses, Pécs

(Eingegangen am 3. Mai 1972)

Die Immunglobulinkonzentration des Serums und des Tracheobronchialsekrets wurde bei 54 an spastischer Bronchitis leidenden Säuglingen im Alter zwischen 3 Wochen und 12 Monaten bestimmt und mit den Angaben von 43 an einer Atemwegsinfektion (nicht spastischen Typs) erkrankten Säuglingen ähnlichen Alters verglichen. Als Normalwerte dienten die Serumglobulinkonzentrationen von 49, an der Klinik vorangehend untersuchten infektionsfreien Säuglingen. Die Ergebnisse der Tracheobronchialsekretuntersuchungen wurden mit den entsprechenden Werten von 17, an keinerlei Atemwegsinfektion leidenden Säuglingen verglichen. Bei der Auswertung wurde auch das klinische Bild und die Anamnese berücksichtigt.

In den ersten beiden Gruppen (an Atemwegsinfektion leidende Säuglinge) zeigte die Serum-IgG- und IgA-Immunglobulinkonzentration im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe eine signifikante Erhöhung. Aufgrund der Immunglobulinkonzentration des Tracheobronchialsekrets konnten die Atemwegsinfektionsgruppen von der infektionsfreien Gruppe abgeordnet werden.

In der Gruppe mit spastischer Bronchitis kamen schwere Hypogammaglobulinämie und vollkommener IgA-Mangel auffallend häufig vor. Die Immunglobulinkonzentration im Serum und Sekret wies jedoch keine Parallelität auf.

Mit der Pathogenese der im Säuglingsalter auftretenden spastischen Bronchitis haben sich in den letzten Jahren mehrere Autoren befaßt. JACOBS und Mitarb. [4] berichteten über 377 an einer Atemwegsinfektion erkrankte Säuglinge, bei denen durch Identifizierung des Krankheitserregers eine ätiologische Diagnose zu stellen war. Der Krankheitserreger war in 55% der Fälle ein Virus, in 40% dieser Fälle konnte Respiratory Syncytial (RS)-Virus isoliert werden. Es wurde festgestellt, daß die Schutzwirkung

der mütterlichen Transfer-Antikörper in dieser Altersgruppe in der Relation des RS-Virus außer Acht gelassen werden kann, obwohl bei Erwachsenen das Vorkommen der den RS-Virus neutralisierenden Antikörper als allgemein zu bezeichnen ist. Gleichzeitig läßt sich in der Beziehung anderer bakterieller und Vireninfektionen eine ausgesprochene Schutzwirkung der Transfer-Antikörper beobachten.

Laut WIERSBITZKY und TÜRK [8] werden bei den Atemwegsinfektionen

der Säuglinge die Schwere des klinischen Bildes und die Anzahl der Rezidive durch die lokale Immunantwort der Atemwegsschleimhaut determiniert. Diese lokale Immunantwort muß streng in der Funktion des Lebensalters, vom gleichzeitigen Wert der Serum-Immunglobulinkonzentration abstrahiert, untersucht werden.

BARDARE und Mitarb. [1] untersuchten 70, an einer rekurrenten Atemwegsinfektion leidende Kinder im Alter zwischen 2 Monaten und 10 Jahren: Die Serum IgM-Konzentration war in den meisten Fällen normal, während die IgA- und IgG-Werte niedrig ausfielen. In einigen ausgewählten Fällen wurde auch das Tracheobronchialsekret untersucht: Der IgG-Spiegel war wesentlich erhöht, die IgA-Immunglobulinwerte zeigten eine mäßige Verminderung.

Die Entwicklungsweise und das häufige Vorkommen des Krankheitsbildes in einer bestimmten Altersgruppe werfen eine Reihe von Fragen auf. Wir trachteten im Laufe unserer Untersuchungen auf die Fragen eine Antwort zu erhalten, ob zwischen der Gestaltung des Immunglobulinspiegels im Serum und im Tracheobronchialsekret bei Atemwegsinfektionen irgendwelche Korrelation besteht und inwiefern das klinische Bild durch die lokale Immunantwort der Schleimhaut der Atemwege beeinflußt wird.

MATERIAL UND METHODIK

Die Untersuchungen fanden bei 54 an Bronchitis spastica und 43 an einer anderen Atemwegsinfektion leidenden Kindern

im Alter zwischen 3 Wochen und 12 Monaten statt.

Am Tage der Klinikaufnahme wurden nebst Ermessung des physikalischen Zustands und des somatischen Entwicklungsgrades mehrere Untersuchungen durchgeführt. Sowohl im Serum, als auch im Sekret wurden die IgG, IgA und IgM Fraktionen bestimmt; hierzu diente die radiale Immundiffusions-Plattenmethode von MANCINI und Mitarb. [5]. Die Seren wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf 1 : 4 verdünnt, die Sekretproben waren unverdünnt und auf die Hälfte ihres Volumens einkonzentriert. Als Antiseren dienten monospezifische Anti-IgG-, Anti-IgA- und Anti-IgM-Testseren (Human, Budapest). Die ermittelten Werte wurden mit den — als Normalwerte betrachteten — bei 49 infektionsfreien Säuglingen erhaltenen Serum-Immunglobulin-Angaben verglichen (Tab. I).

Das Tracheobronchialsekret wurde noch vor Anwendung der therapeutischen Maßnahmen, durch ein Säuglingslaryngoskop mittels direkter Bronchialdrainage gewonnen. In der Gruppe der gesunden Säuglinge gelang die Entnahme einer, zur Durchführung der Untersuchung erforderlichen Tracheobronchialsekret-Menge, nur in 17 Fällen.

ERGEBNISSE

Tabelle II enthält die Altersverteilung des Krankenmaterials in absoluten Zahlen sowie den somatischen Entwicklungsgrad und einige klinische Parameter.

Die Altersverteilung der Fälle war in den beiden untersuchten Gruppen (Atemwegsinfektionen verschiedenen Typs) nahezu identisch. Was die somatische Entwicklung anbelangt, war die Zahl der Fälle mit einem Körpergewicht unter 10 Percentil ebenfalls nahezu übereinstimmend,

TABELLE I
Normale Serum-Immunglobulinwerte bei Säuglingen ohne Infektion

Normalwerte	Lebensalter	Serumwerte			
		IgG mg%	IgA mg%	IgM mg%	Se-Gesamteiweiß g%
	Erwachsene	1200—1400	200—400	100	7,4
Säuglingsalter (Gestationszeit: 37—42 Wochen, Mindestgewicht bei der Geburt: 2440—4900 g)	10 Tage	1200	0	15	5,9
	1 Monat	620	10	30	5,6
	3 Monate	460	15	45	6,2
	6 Monate	500	30	50	6,8
	9 Monate	520	35	60	6,8
	12 Monate	700	40	90	6,8

TABELLE II

Einige Angaben des Krankenmaterials

	Spastische Bronchitis (n = 54)	Sonstige Atemwegsinfektionen (n = 43)
<i>Verteilung nach Lebensalter:</i>		
0—1 Monat	1	2
1—3 Monate	8	3
3—6 Monate	19	13
6—9 Monate	13	9
9—12 Monate	13	16
<i>Somatische Entwicklung:</i>		
Körpergewicht < 10 Perzentil	13	11
Körpergewicht > 90 Perzentil	—	—
Körperlänge < 10 Perzentil	17	9
Körperlänge > 90 Perzentil	1	—
<i>Klinische Parameter:</i>		
Wiederholte Atemwegsinfektionen	20	18
Anämie (Hgb 9,0 g%)	26	29
Leukozytenzahl < 4000	4	—
Leukozytenzahl > 8000	35	21
<i>Im qualitativen Blutbild:</i>		
Monozytose	15	19
Lymphozytose	11	14
Segmentose	8	10
Se-Gesamteiweiß < 5 g%	6	6
Rachitis	30	20
<i>Komplikationen, Begleiterkrankungen:</i>		
Schwerer Zustand	8	9
Sinusitis maxillaris	15	5
Adenoiditis	15	8
Otitis media suppurativa	5	6
Mastoiditis	1	1
Bronchopneumonie	7	14

die dem Körpergewicht gegenübergestellte Retardation kam aber in der Gruppe mit spastischer Bronchitis häufiger vor. In diesen Fällen handelte es sich um mehrfach rezidivierende, wegen wiederholt aufgetretener Infektion aufgenommene Säuglinge.

Unter den klinischen Parametern seien folgende hervorgehoben:

Rezidivierende Prozesse kamen in beiden Gruppen in identischer Anzahl vor. Eisenmangelbedingte hypochrome Anämie meldete sich häufig, unseeres Erachtens ist aber dieses Symptom nicht charakteristisch. Eine niedrigere Leukozytenzahl war nur in der Gruppe mit spastischer Bronchitis vorzufinden, bei diesen Patienten meldete sich aber auch Leukozytose häufiger. In der Beziehung des qualitativen Blutbildes ließ sich zwischen den beiden Atemwegsgruppen keine wesentliche Abweichung feststellen. Die Serum-Gesamteiweißwerte zeigten keine charakteristische Veränderung. Manifeste Rachitis kam in der Bronchitis spastica-Gruppe häufiger vor.

Im Zusammenhang mit den begleitenden Atemwegskomplikationen sei erwähnt, daß bei Bronchitis spastica Sinusitis maxillaris und Adenoiditis

TABELLE III
Bronchitis spastica
(n = 54)

Lebensalter	1 Monat	2 Monate	3 Monate	6-9 Monate	9-12 Monate	Insgesamt
Normale Se-IgG-Durchschnittswerte mg%	1200-620	621-460	461-500	501-520	521-700	49
Normalwerte	1	3	10	11	8	33
Erhöhte Werte	—	1	7	1	3	12
Verminderte Werte	—	4	2	—	—	—
Starke Verminderung	—	4	2	1	2	9 $\chi^2 = 6,520$ p < 0,001
Normale Se-IgA-Durchschnittswerte mg%	0-10	11-15	16-30	31-35	36-41	
Normalwerte	1	2	6	7	6	22
Erhöhte Werte	—	3	11	5	6	25
Verminderte Werte	—	—	—	—	—	—
Starke Verminderung	—	3	2	1	1	7 $\chi^2 = 28,355$ p < 0,0005
Normale Se-IgM-Durchschnittswerte mg%	15-30	31-45	46-50	51-60	61-90	
Normalwerte	1	6	15	8	9	39
Erhöhte Werte	—	2	4	3	3	12
Verminderte Werte	—	—	—	2	1	3
Starke Verminderung	—	—	—	—	—	— $\chi^2 = 3,133$ 0,005 < p < 0,001

TABELLE IV
Atemwegsinfektionen mit Ausnahme der Bronchitis spastica
(n = 43)

Lebensalter (Monate)	1 Monat	1-3 Monate	3-6 Monate	6-9 Monate	9-12 Monate	Insgesamt
Normale Se-IgG-Durchschnittswerte mg%	1200-620	621-460	461-500	501-520	521-700	49
Normalwerte	1	2	7	5	7	22
Erhöhte Werte	1	—	4	3	7	15
Verminderte Werte	—	1	2	1	1	5
Starke Verminderung	—	—	—	—	—	1 $\chi^2 = 3,28$ 0,005 < p < 0,001
Normale Se-IgA-Durchschnittswerte mg%	0-10	11-15	16-30	31-35	36-40	
Normalwerte	1	1	1	2	6	17
Erhöhte Werte	1	1	5	5	8	20
Verminderte Werte	—	1	1	2	1	5
Starke Verminderung	—	—	—	—	—	1 $\chi^2 = 16,74$ p < 0,001
Normale Se-IgM-Durchschnittswerte mg%	15-30	31-45	46-50	51-60	61-90	
Normalwerte	2	1	10	7	10	30
Erhöhte Werte	—	1	3	2	4	10
Verminderte Werte	—	1	—	—	2	3
Starke Verminderung	—	—	—	—	—	— $\chi^2 = 3,78$ 0,005 < p < 0,001

häufiger vorkamen. Die Prozentzahl der in einem schweren Zustand (Kreislaufstörung, Hypoxie, Azidose) aufgenommenen Fälle war in beiden Gruppen identisch.

Die mit radialer Immundiffusion ermittelten Angaben veranschaulichen die Tabellen III und IV.

In der Bronchitis spastica-Gruppe war der Serum-IgG-Spiegel in 33 Fällen der normalen Altersgruppen-Kontrolle entsprechend, in 12 Fällen wesentlich erhöht, während sich in 9 Fällen eine Verminderung feststellen ließ.

Die IgA-Konzentration zeigte in 25 Fällen eine Erhöhung; eine starke Verminderung des IgA war in 7 Fällen zu beobachten.

Die IgM-Werte lagen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der Normalgrenzen, verminderte Werte kamen in 3 Fällen und erhöhte in 12 Fällen vor. Bei den an spastischer Bronchitis erkrankten Säuglingen war einerseits die Vermehrung von IgA und IgG, andererseits die in 16 Fällen beobachtete Verminderung des IgG und IgA von Bedeutung.

Bei den an nicht spastischer Atemwegskrankheit leidenden Säuglingen war die Erhöhung von IgA und auch die von IgG kennzeichnend; eine bedeutendere Verminderung ließ sich nur in 2 Fällen verzeichnen. Der IgM-Spiegel entsprach den bei Bronchitis spastica vorgefundenen Werten. Bei Bronchitis spastica kamen — im Gegensatz zur Gruppe mit anderen Atemwegsinfektionen — verminderte IgG- und IgA-Werte häufig vor, außerdem war in diesen Fällen stets

eine schwere Hypoglobulinämie (IgG unter 400 mg %, IgA unter 15 mg %) zu beobachten; in der Gruppe mit anderen Atemwegsinfektionen meldete sich eine dermaßen schwere Hypoglobulinämie nur in 2 Fällen.

Die IgG- und IgA-Konzentration war somit in beiden Atemwegsinfektionsgruppen, im Vergleich zu den Kontrollwerten, in einer bedeutenden Anzahl der Fälle signifikant erhöht. Der IgM-Immunglobulinspiegel zeigte keine nennenswerte Abweichung.

Die Untersuchungen des Tracheobronchialsekrets ergaben folgendes: Das Sekret der Kontrollgruppe enthielt IgG entweder nicht, oder nur in minimalen Mengen. In der 54 Fälle umfassenden Gruppe mit spastischer Bronchitis betrug der Durchschnittswert von IgG in 26 Fällen 90,6 %, während in 28 Fällen eine, den Kontrollwerten entsprechende minimale IgG-Konzentration vorlag. In der Gruppe mit anderen Atemwegsinfektionen — 43 Fälle — betrug der auf 17 Fälle berechnete Durchschnittswert 107 mg %, in 16 Fällen stimmte die IgG-Konzentration mit den Kontrollwerten überein.

In der Kontrollgruppe machte der IgA-Immunglobulinspiegel im Durchschnitt 8 mg % aus, in den beiden Atemwegsinfektionsgruppen ließen sich dagegen signifikant erhöhte Werte — im Durchschnitt 54 mg % — verzeichnen; diese Konzentration übertraf die im Serum vorgefundenen IgA-Werte (15–40 mg %). In der Gruppe mit spastischer Bronchitis ließ sich jedoch in 10 Fällen im Sekret ein totaler IgA-Mangel nachweisen.

IgM konnte im Tracheobronchialsekret weder bei der Kontrollgruppe, noch bei den an einer Atemwegsinfektion leidenden Säuglingen nachgewiesen werden.

Die vorgefundenen wesentlichen Zusammenhänge sind in Tabelle V dargestellt. Die Zahl der Fälle mit schwerer transitorischer Hypogammaglobulinämie betrug in der Gruppe mit spastischer Bronchitis (54 Fälle) 16 Fälle, und in der Gruppe mit einer anderen (nicht spastischen) Atemwegsinfektion 2 Fälle. In der spastischen Gruppe von 54 Kranken meldete sich in der akuten Phase ein totaler IgA-Mangel im Tracheobronchialsekret bei 10 Fällen, unter den an einer anderen Atemwegserkrankung leidenden Kindern konnte diese Mangelerscheinung nicht beobachtet werden.

BESPRECHUNG

Das kumulierte Vorkommen der bronchopulmonalen Infektionen im Säuglingsalter hängt besonders in den zweiten 6 Lebensmonaten mit dem transitorischen »physiologischen« Antikörper-Mangelzustand zusammen. Die transplazentär erworbenen müt-

terlichen Antikörper werden postnatal dem normalen Katabolismus des IgG-Immunglobulins entsprechend abgebaut, sodann erscheint parallel mit der Reifung des Immunsystems, durch die Einwirkung der infektiösen Umgebung bedingt, die eigene Immunglobulinproduktion des Säuglings. Intensität des Abbaus und Maß der Synthese verlaufen jedoch nicht parallel. Die Diskrepanz der beiden Prozesse führt mitunter eine schwere, transitorische Hypogammaglobulinämie herbei, welche in der Entwicklung der unzulänglichen humoralen Immunantwort zufolge entstandenen häufigen Infektionen als kausaler Faktor eine Rolle spielt.

In diesem Alter setzt sich soz. parallel mit der Reifung des Immunsystems auch die lokale Immunglobulinsynthese der Schleimhäute in Gang, der aktuelle Immunglobulinspiegel des Serums vermag aber die lokale Immunglobulinkonzentration des respiratorischen bzw. gastrointestinalen Traktes nicht zu beeinflussen, während die Immunglobulinkonzentration des Sekrets von dem des aktuellen Serum-Immunglobulinspiegels unabhängig ist.

TABELLE V

Diagnose	Anzahl der Fälle	Schwere transitorische Hypogammaglobulinämie	Vollkommener IgA-Mangel
		Anzahl der Fälle	Anzahl der Fälle
Spastische Bronchitis	54	16	10
Atemwegsinfektion	43	2 $p < 0,0005$	— $p < 0,0005$

Laut der Hypothese von BUTLER und Mitarb. [3] und BUCKLEY und Mitarb. [2] besteht bei Säuglingen mit rezidivierenden-bronchopulmonalen Infektionen eine Reifestörung des Immunsystems der Atemwegsschleimhaut; langfristige, fortlaufende Beobachtungen ergaben nämlich, daß es sich hierbei nicht um einen kongenitalen Immundefizitzustand, sondern um eine, sich allmählich normalisierende vorübergehende Reifestörung handelt.

Aufgrund der Untersuchung eines 50 Säuglinge mit rezidivierenden bronchopulmonalen Infektionen umfassenden Materials, gelangten WIERSBITZKY und TÜRK [8] zur Ansicht, daß bei dieser Gruppe eine normale Serum-Immunglobulinkonzentration fast nichts bedeutet. In der Mehrzahl der Fälle war trotz des dem Durchschnitt der normalen Altersgruppe entsprechenden Serum-Immunglobulinspiegels ein totaler Mangel der lokalen Immunglobulinsynthese der Atemwegsschleimhäute zu beobachten.

TOMASI [7] hatte darauf hingewiesen, daß der humorale Faktor der lokalen Immunabwehr der Schleimhäute das IgA-Immunglobulin ist. Die humorale Immunantwort der Schleimhäute beginnt mit einer lokalen IgA-Synthese, zu der sich im konvaleszenten Stadium eine IgG-Transsudation aus dem Plasma gesellt. Die Konzentration dieses Sekret-Immunglobulins schwankt auch unter Normalverhältnissen zwischen breiten Grenzen, das Maß der Synthese — welches einzig und allein vom Typ des

die Schleimhaut betreffenden antigenen Stimulus abhängt — entscheidet der erfolgreiche antivirale und antibakterielle Effekt des im produzierten Sekret befindlichen IgA. Neuere, in erster Linie bei klinisch gesunden, jedoch an IgA-Mangel leidenden Personen durchgeführte Untersuchungen ergaben, daß die lokale Immunantwort der Schleimhaut ein komplizierter, komplexer Mechanismus ist, in dem das IgA-Sekretorsystem als wichtiger, aber keineswegs als alleiniger Faktor eine Rolle spielt.

Laut SMITH [6] hat unter den defensiven Atemwegsmechanismen das IgA-Sekretorsystem, ähnlich wie zwei andere wichtige Parameter, eine bedeutende Teilfunktion zu erfüllen. In der gegen die Virus- und bakteriellen Infektionen gerichteten Schutzwirkung der Schleimhaut ist in erster Linie der zu den T-Lymphozyten gebundenen zellulären Immunantwort und der durch IgE-Reagin übermittelten Immunität eine Bedeutung beizumessen.

Zwischen der Gestaltung der Immunglobulinkonzentrationen in Serum und Sekret vermochten wir keine Parallelität nachzuweisen. In unseren Fällen mit schwerer Hypogammaglobulinämie waren im Sekret signifikant erhöhte Immunglobulinwerte vorzufinden, während in den Fällen, in denen sich im Sekret Immunglobulin nicht einmal in Spuren nachweisen ließ, die Serum-Immunglobulinuntersuchungen normale oder gar erhöhte Werte ergaben.

REFERENCES

1. BARDARE, M., CISLAGHI, U., ZUCCOLI, G.: Possible relationship between IgA deficiency and recurrent respiratory infection. *Helv. paediat. Acta.* **26**, 173 (1971).
2. BUCKLEY, R. M., DEES, S. O., O'FALLON, W. M.: Serum immunoglobulins II. Levels in children subject to recurrent infection. *Pediatrics* **42**, 50 (1968).
3. BUTLER, W. T., WALDMANN, TH. A., ROSSEN, R. D., DOUGLAS, R. G., COUCH, R. B.: Changes in IgA and IgG concentrations in nasal secretions prior to the appearance of antibody during viral respiratory infection in man. *J. Immunol.* **105**, 584 (1970).
4. JACOBS, J. W., PEACOCK, D. B., CORNER, B. D., CAUL, E. O., CLARKE, S. K. R.: Respiratory syncytial and other viruses associated with respiratory disease in infants. *Lancet* **1**, 871 (1971).
5. MANCINI, G., CARBONARA, A. O., HEREMANS, J. F.: Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* **2**, 235 (1965).
6. SMITH, R. T.: Gamma-A immunoglobulins and the concept of local immunity. *Pediatrics* **43**, 317 (1969).
7. TOMASI, T. B.: Human gamma globulin. *Blood* **25**, 382 (1965).
8. WIERSBITZKY, S., TÜRK, E.: Die Immunglobuline im Serum und Tracheobronchialsekret bei Säuglingen und Kleinkindern mit bronchopulmonalen Erkrankungen. *Z. Kinderheilk.* **104**, 1 (1968).

Dr. E. KAISER
Gyermekklinika
Pécs, Ungarn