

Wahrung der körperlichen Integrität Beitrag der Immunologie

Walter H. Hitzig (Zürich)

Zusammenfassung

Die immunologische Forschung erlebte drei grosse Entwicklungsschübe:

- gegen Ende des 19. Jahrhunderts Entdeckung der Phagozytose und der spezifischen Antikörper.
- Mitte des 20. Jh.s Aufklärung der adaptiven Immun-Reaktionen und Entwicklung chemischer, biologischer und molekular-genetischer Methoden. Aufklärung des gesamten menschlichen Genoms. Beschreibung klinischer Syndrome von vererbten Immun-Defekten und deren Behandlung.
- Ende des 20. Jh.s Umschreibung der Rolle der angeborenen Immunität. Ansätze zu Gentherapie und anderen therapeutischen Möglichkeiten.

Der Zugang zu diesem Spezialwissen ist dem Nicht-Spezialisten besonders erschwert, weil zum Verständnis auch noch eine neue Sprache nötig ist. Hier wird versucht, die relevanten Fakten in geraffter Form darzustellen, möglichst ohne die wichtigen Details zu verfälschen.

Preservation of corporeal integrity: contribution of immune reactions

Immunological research has experienced three distinct evolutionary phases:

- around the end of the 19th century the detection of phagocytosis and of specific antibodies.
- In the middle of the 20th century the elucidation of adaptive immune reactions and the elaboration of methods for chemical, biological and molecular-genetic investigations. Clarification of the entire human genome. Description of clinical immuno-deficiency syndromes and of therapeutic approaches.
- Towards the end of the 20th century the discovery of the rôle of inborn immune reactions. Trials of gene- and other new therapies.

The non-specialist meets with extreme difficulties to understand this highly specialized science which has in addition evolved a new language. – This is an attempt to present the relevant facts in a nutshell, but without falsification of crucial details.

Schlagwörter: Antikörper – Genetik – Immunologie: adaptive/angeborene – Immunologische Defekt-Syndrome – Phagozytose – SCID: schwerer kombinierter Immundefekt – Toll-like receptors (TLR)

Key words: Antibody – Genetics – Immunology: adaptive/innate – Immuno-deficiency syndromes – Phagocytosis – SCID 50 years – Toll-like receptors (TLR)

1 EINLEITUNG

«Bei den grossen Fortschritten des Einzelwissens ist es für die Mehrzahl der praktischen Ärzte immer schwieriger geworden, sich dasjenige Maass eigener Anschauungen zu gewinnen, welches allein eine gewisse Sicherheit des Urtheils verbürgt. Täglich entschwindet die Möglichkeit nicht bloss einer Prüfung, sondern selbst eines Verständnisses der neueren Schriften... Denn selbst die Sprache der Medicin nimmt nach und nach ein anderes Aussehen an. ... Die Erkenntniss geht in zahllose Einzelheiten auseinander, welche das Bewusstsein von der einheitlichen Natur des menschlichen Wesens stören Am meisten wird der ausübende Arzt bedrängt ... er findet sich

verwirrt in einem Chaos In einer so unmittelbar praktischen Wissenschaft, wie die Medicin, in einer Zeit so schnellen Wachsens der Erfahrungen wie die unsrige, haben wir doppelt die Verpflichtung, unsere Kenntniss der Gesamtheit der Fachgenossen zugänglich zu machen ... »

Diese Betrachtung aus der Vorrede zur 1. Auflage von Rudolf Virchows «Cellularpathologie» von 1858. (VIRCHOW, 1871) scheint heute durchaus zeitgemäss. – Wenn wir statt «Medicin» hier «Immunologie» setzen, ist die Absicht der folgenden Ausführungen umschrieben: Virchow spricht seine neue Pathologie an, wir wollen die Rolle des Immunsystems bei der Wahrung der körperlichen

lichen Integrität überdenken. Genetik und Informatik haben in letzter Zeit eine Überfülle an neuen Fakten beschert, denen wir in Spezial-Vorträgen mit Dutzenden von durchdachten Power-point-Abbildungen (... *selbst die Sprache der Medizin...*) erbarmungslos ausgesetzt werden, – so dass man oft meint, vor lauter Bäumen den Wald nicht mehr sehen zu können. Fraglos ist dieser perfekte Reduktionismus für die Forschung unentbehrlich, aber eine Übersicht aus weiterer Distanz ist ebenfalls notwendig. Dies soll, Virchows Mahnung folgend, den Kollegen in der Praxis Hilfe anzubieten, hier versucht werden; an das Neujahrsblatt unserer Gesellschaft auf das Jahr 1987 (HITZIG, 1987) anknüpfend, kann der erste Abschnitt (bis ca. 1990) kurz gehalten werden.

2 HISTORISCHE ENTWICKLUNG

Schon die griechischen Ärzte der Antike wussten, dass Menschen nach Genesung von schweren Krankheiten vor Neuerkrankung geschützt sind. Im Mittelalter wurde der aus dem römischen Recht stammende Begriff «immunis» (= von Abgabelasten freier Bürger) auf einen dergestalt vor der Pest geschützten Menschen angewendet: «... Dei gratia ego immunis evasi» (STETTLER, 1972). Diese klinisch-empirische Erfahrung konnte aber erst begründet werden, als in der 2. Hälfte des 18. Jahrhunderts dazu geeignete wissenschaftliche Methoden entwickelt wurden (EHRlich, 1891): Die «Immunitätslehre», später auch als «Immunologie» bezeichnet, erlebte eine erste grosse Blüte am Ende des 19. Jahrhunderts. Es ist bemerkenswert, dass experimentelle und theoretische Ergebnisse schon sehr bald nach ihrer Entdeckung von Klinikern in der medizinischen Praxis eingesetzt wurden. – Chronologisch unterscheidet man:

2.1 Phagozytose¹

Dank der von Pasteur initiierten Mikrobiologie konnte man Bakterien oder Pilze sehen, züchten und als Krankheitserreger nachweisen. Metschnikoff beobachtete (durchsichtige) Wasserflöhe (Daphnien). Wenn er sie mit einem Pilz infizierte, wanderten dessen Sporen durch die Darmwand in die Leibeshöhle: «... sobald eine dieser Sporen eindringt, so heften sich ein oder mehrere Blutkörperchen an ihr fest, um den Kampf gegen den Eindringling anzufangen... Wenn sich mehrere Sporen nebeneinander in der Leibeshöhle befinden, bildet sich um sie eine solche

Anhäufung von Blutzellen, dass das ganze ein wahres Entzündungsbild ... darstellt. ... Nachdem die Spore eine Zeit lang inmitten einer Anzahl solcher Zellen gelegen hat ... schwillt sie an ... und noch weiter, zerfällt die Spore ...» (METSCHNIKOFF, 1884). Eindrücklich ist hier die Rolle der Phagozyten dargestellt; der kriegerische Vergleich des «Kampfes mit dem Eindringling» wird bis heute benutzt, obschon strenge Immunologen ihn als unwissenschaftlich ablehnen. Vergleichbare Bilder bei einem mit Milzbrandsporen infizierten Schaf zeigten das Phänomen der Phagozytose auch bei Wirbeltieren. Es erscheint pikant, dass Virchow Metschnikoffs Theorie skeptisch beurteilt und ihm abgeraten habe, eine Entzündung als heilend zu betrachten, da man bisher nur ihre schädigende Wirkung anerkannt hatte. Die zeitgenössische Gemeinde der Wissenschaftler nahm Metschnikoffs ikonoklastische Ideen ohnehin kaum zur Kenntnis, weil er 1. nicht Pathologe (sondern Zoologe), 2. nicht einmal Mediziner und 3. zudem Russe (also wohl rückständig) war (SILVERSTEIN, 1989). – Aber seine Vorstellung der Phagozyten als «erste Linie der Verteidigung gegen eindringende Feinde» hat sich durchgesetzt: Mikroorganismen werden gefangen, entwaffnet und umgebracht (*bacteria are trapped, disarmed, and killed*).

Defekte der Phagozytose sind gut untersucht (s. unter 5.2.1).

2.2 Spezifische Immun-Reaktionen

2.2.1 Die Antikörper

Die Pioniere der «Immunitätslehre» fanden im Serum immunisierter Tiere eine «antitoxische Aktivität»: «... Fähigkeit der zellenfreien Blutflüssigkeit, die toxischen Substanzen, welche die Tetanus-bacillen produciren, unschädlich zu machen» (BEHRING und KITASATO, 1890). Von «Antikörpern» sprach erstmals Ehrlich 1891 (EHRlich, 1891). Der Begriff «Antigen» als körperfremdes Material erscheint erst 1903 (s. bei LINDENMANN, 1984). In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die bakteriologische Diagnostik mit Hilfe spezifischer Antikörper zu hoher Präzision entwickelt. Diese Laboratoriums-Arbeiten blieben den praktizierenden Ärzten fremd, – sie sahen in der immunologischen Forschung eher eine «Wissenschaft der Pneumokokken-Polysaccharide», die sie wenig anging.

¹ Phagozyten sind «Fresszellen», die extrazelluläre feste Partikel aufnehmen und zerstören oder «verdauen» können. – Phagozytose ist schon bei Einzellern vorhanden.

Antikörper-Defekte: Für uns Kliniker wurde die Entdeckung der Agammaglobulinämie im Jahre 1952 (BRUTON, 1952) zu einem Schlüsselerlebnis; damit begann die Erforschung der Immundefekt-Syndrome (HITZIG, 2003). Diese neue Dimension wurde durch die Verfügbarkeit einer neuen Methode, der Elektrophorese, ermöglicht: Die Proteine des Blutes konnten damit auf Grund ihrer unterschiedlichen elektrischen Ladungen schnell und schonend separiert werden. Zugleich wurden kompliziertere physiko-chemische Verfahren entwickelt, mit denen reines Gamma-Globulin in grösseren Mengen aus Serum isoliert, analysiert und als wunderbares Heilmittel eingesetzt werden konnte (JANEWAY, 1980).

Antikörper-Bildung: Das grosse Rätsel, wie in wenigen Tagen spezifische Antikörper gegen unermesslich viele Antigene entstehen können, fand in den vielen bis zu Mitte des 20. Jahrhunderts vorgeschlagenen Theorien keine Lösung. Nun war ein Neuanfang mit fundamental neuen Methoden der Biochemie und der Genetik möglich. Zudem wurde nach dem »Sputnik-Schock« von 1958 reichlich Geld für Forschungsarbeiten zur Verfügung gestellt. In kurzer Zeit konnten viele Probleme weitgehend gelöst werden, – hier ganz kurz so zusammengefasst: Die Träger der Antikörper sind Proteine mit zwei identischen Kettenpaaren, je zwei «schweren» und zwei «leichten», die durch Disulfid-Brücken miteinander verbunden sind. Bildlich (Abb. 1) wie eine Gabel dargestellt, steht deren immer gleicher Griff für den «Familien-Namen», wogegen die Zinken variabel sind und die individuelle Spezifität des Antikörpers (seinen «Vornamen») verschlüsseln. Hier fand man die Lösung des Rätsels: Diese hypervariablen Anteile der leichten wie der schweren Ketten werden ad hoc zusammengestellt, indem das Erbgut für ihre Proteinstruktur stets neu aus zahlreichen kurzen Gensegmenten mit vielen Varianten und vielen Mutationen in vielen Einzelzellen kombiniert wird. Wenn dabei zufällig eine auf das betreffende Antigen passende Konfiguration entsteht, wird diese Zelle ausgewählt und zu rascher Vermehrung stimuliert; aus ihr geht ein einheitlicher Zell-Klon hervor, der sich zu einer leistungsfähigen Fabrik für die Herstellung dieses einen Antikörpers entwickelt.

Antigen-Erkennung: Die hypervariablen Enden der schweren und der leichten Ketten bilden eine Tasche, in die ein Stück des Antigens genau – spezifisch – hineinpasst, das Antigen wird so gebunden und abgeführt. (Ausführlichere Beschreibung bei HITZIG, 1987). Die ursprüngliche Zelle ordnen wir morphologisch als Lymphozyt ein; durch ihre Ausreifung zur Protein-Fabrik verwandelt sie

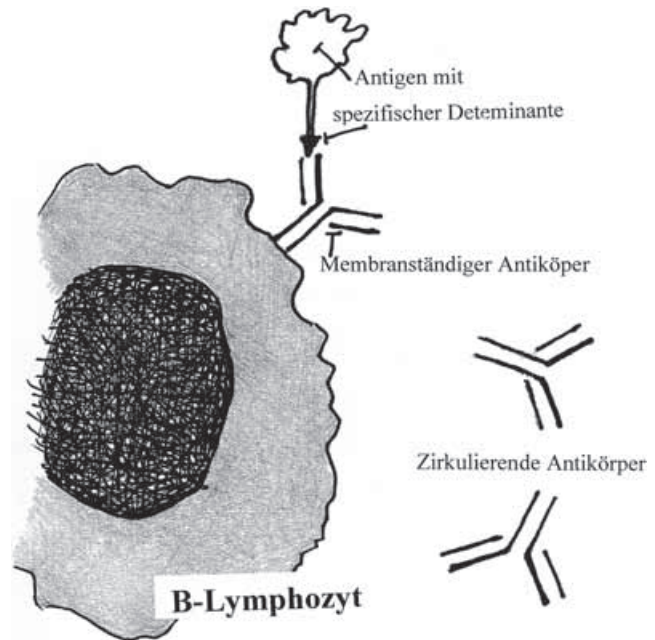


Abb. 1. Symbolische («gabelartige») Darstellung eines Antikörpers: je zwei schwere und zwei leichte Polypeptid-Ketten bilden an den Spitzen («Zinken») eine Grube, in die Determinanten eines Antigens spezifisch hineinpassen, d. h. erkannt und gebunden werden. Antikörper werden in B-Lymphozyten gebildet; sie können mit ihrem Fusspunkt (dem «Gabelgriff») an die Membran der B-Zelle angeheftet bleiben oder losgelöst frei im Serum zirkulieren.

Fig. 1. Pictorial representation of an antibody molecule in the shape of a fork: two heavy and two light polypeptide chains form with their tips a pit exactly accommodating a specific determinant of an antigen, which is thus identified and bound. Antibodies are synthesized in B-lymphocytes. They either remain fixed with their foot to the B-cell membrane, or circulate freely in the serum.

sich in eine Plasmazelle. Dieser Gestaltwandel war mit konventionellen hämatologischen Methoden nicht erkennbar, es brauchte dafür neue Markierungsmöglichkeiten. – Führende Forscher auf diesem Gebiet wurden für ihre hervorragenden Entdeckungen mit dem Nobelpreis ausgezeichnet.

Immunglobuline: Diese Bezeichnung für die Träger der Antikörper-Funktion hat sich im klinischen Alltag eingebürgert, abgekürzt = Ig. Strukturell und funktionell unterscheidet man: IgM = die Früh-Antikörper (M steht für Makroglobulin) erscheinen schon 5–10 Tage nach Beginn einer Immunisierung und verschwinden in der Regel im Lauf von ein bis zwei Monaten. Sie werden nach 2–4 Wochen allmählich abgelöst von den IgG (G für gamma), die höhere Konzentrationen erreichen, jahrelang erhalten bleiben und ein «Gedächtnis» besitzen

(anamnestische Immun-Reaktion). Schleimhäute werden von «sekretorischen» Antikörpern (Gruppe IgA) bedeckt und geschützt, und IgE vermitteln allergische Reaktionen.

Immunglobuline als im Serum gelöste Proteine vermitteln die **humoralen Immun-Reaktionen**.

2.2.2 Die Lymphozyten

Klinikern und Hämatologen blieben die Lymphozyten lange Zeit «ein frustrierendes Rätsel» (FORD, 1980). Obschon sie etwa die Hälfte der zirkulierenden weissen Blutkörperchen stellen und ein überall ausgebreitetes lymphatisches Organ besiedeln, konnte man ihre Funktion bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts nicht verstehen. Grundlegende physiologische Forschungen (MEDAWAR, 1940), (GOWANS, 1957) hätten allerdings den Ärzten, – die leider nichts davon wussten, – wichtige Hinweise auf die zentrale Bedeutung dieser Zellen geben können.

Krankheit infolge von Lymphozyten-Defekten: Auch hier, wie bei der oben erwähnten Agammaglobulinämie, waren es klinische Beobachtungen, die neue Impulse vermittelten: An der Berner und an der Zürcher Kinderklinik wurden gleichzeitig je zwei Patienten mit einem neuen Syndrom behandelt. Den vier Säuglingen fehlten sowohl Antikörper als auch Lymphozyten; sie erlagen in den ersten Lebenswochen schweren Infektionen. Die exakte Untersuchung zeigte eine bisher unbekannt Dystrophie des gesamten lymphatischen Gewebes, der Lymphknoten, der Milz und insbesondere des Thymus. Wir publizierten die vier neuen Fälle vor genau 50 Jahren in der Zeitschrift der «Helvetica paediatrica Acta» (HITZIG et al., 1958), (TOBLER und COTTIER, 1958) und können heute also **das Goldene Jubiläum feiern!** – Zur Abgrenzung von der bisher bekannten kongenitalen Agammaglobulinämie wurde damals von R. Good die Bezeichnung «Schweizerische Form der A.» (Swiss type of agammaglobulinemia) vorgeschlagen, die einige Jahre üblich war. Bei einer grundsätzlichen Diskussion über Systematik und Nomenklatur von Immun-Defekten (Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee, 1971) wurde jedoch später beschlossen, dass Personen- und Eigennamen zu meiden und möglichst durch deskriptive Bezeichnungen zu ersetzen seien. Logischerweise heisst die Anomalie seither «schwerer kombinierter Immundefekt» (severe combined immunodeficiency = SCID).

SCID hat in der Forschung eine wichtige Rolle gespielt: In der Humanmedizin waren Premieren die vollständige Gen-Analyse (wobei bis jetzt in 17 Genen Mutationen gefunden wurden) und die endgültige Heilung einer angeborenen Erbkrankheit durch Knochenmark-Transplantation vor 40 Jahren, – der damalige Patient lebt heute noch (GATTI et al., 1968). Die theoretische Immunologie leitete daraus das «Zwei-Komponenten-Konzept der lymphatischen-Organen» ab (COOPER et al., 1968) (s. unten); die Krebsforschung braucht für viele Projekte die «scid-Maus», da in diesen resistenzlosen Tieren menschliche Tumoren ohne Abstossung gezüchtet und ihre physiologischen Eigenschaften sowie neue Therapie-Möglichkeiten studiert werden können (BOSMA et al., 1983).

Antigen-Erkennung: Lymphozyten vermitteln die **zellulären Immunreaktionen**. Sie erkennen Fremdes, z. B. eine virus-infizierte Körperzelle, auf Grund von zwei Kriterien: einerseits identifizieren sie diese als körpereigen = als «Selbst», andererseits spüren sie das Virus als «Fremd» auf.

«Selbst» ist im human leukocyte antigen (= HLA)-System² festgelegt, das auch als «Blutgruppen der Lymphozyten» oder als «Antigene der Gewebsverträglichkeit» bezeichnet wurde. Jedes Individuum ist durch vier Paare derartiger Antigene charakterisiert, die es nach den Mendelschen Regeln von seinen Eltern geerbt hat.

Um den Beweis «Fremd» zu erbringen, müssen spezielle Zellen das komplexe Antigen partiell abbauen, damit Teile davon im Rezeptor des Lymphozyten Platz finden; dies besorgen die «antigen-präsentierenden Zellen», die quasi mundgerechte Häppchen servieren (Abb. 2). Auch diese Zellen sind morphologisch vielgestaltig: in Ruhe einfach monozytär, wandeln sie sich nach Aktivierung in dendritische Zellen um, die zahlreiche Fortsätze in die Umgebung ausstrecken. Ihr Stoffwechsel ist intensiv, sie können pro Stunde eine Flüssigkeitsmenge filtrieren, die ihrem eigenen Körpervolumen gleichkommt.

Nach doppelter Erkennung eines fremden Antigens wird der Lymphozyt aus seinem Ruhezustand zu intensiver und vielgestaltiger Tätigkeit aufgeweckt: «Helferzellen» stimulieren andere Zellen (z. B. B-Zellen zur Antikörper-Synthese), während «Killerzellen» kranke Elemente, wie z. B. die oben erwähnte virus-infizierte Zelle, vernichten. – Dazu ein Beispiel: Im normalen, ausgewogenen Immun-

² Synonym ist «major histocompatibility complex = MHC. Die DNA (= desoxiribonucleic acid) der Gene für «Selbst»-Determinanten ist chemisch stabil und kann in kleinsten Mengen identifiziert werden, was in der forensischen Medizin heute routinemässig zur Personen-Kontrolle verwendet wird.

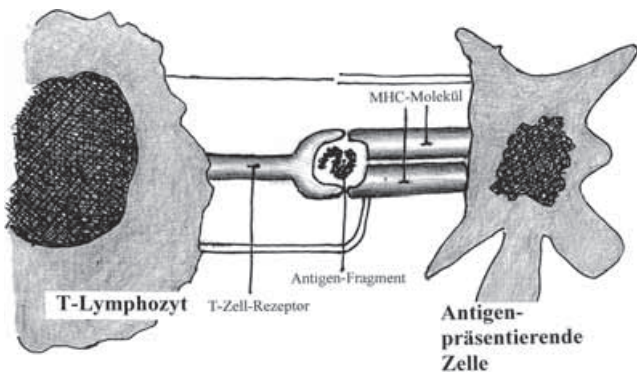


Abb. 2. Antigen-Erkennung durch T-Lymphozyten als Basis der zellulären Immun-Reaktion: die antigen-präsentierende Zelle verdaut ein fremdes Antigen teilweise und bietet kleine Fragmente davon («mundgerechte Häppchen») auf dem Tablett ihrer MHC-Moleküle an. In dieser Form kann der Rezeptor eines T-Lymphozyten dieses Antigen als «fremd» erkennen, während gleichzeitig die MHC-Moleküle bestätigen, dass die Meldung vom eigenen Körper («Selbst») stammt. Diese doppelte Erkennung leitet der T-Zell-Rezeptor seiner Zelle zu, die dadurch zu spezifischer Aktivität erwacht.

Fig. 2. Antigen recognition by T-lymphocytes as base of the cellular immune reaction: the antigen-presenting cell (right) partly digests an antigen and offers a small fragment («cut to fit the mouth») on the tray of its MHC molecules. This form enables the receptor of a T-lymphocyte to identify this antigen as «foreign», and at the same time the MHC molecules confirm the origin from its own body («self»). The T-cell receptor communicates this double recognition to its cell, which is subsequently aroused to specific activity.

system stehen ca. zwei Drittel Helferzellen (= CD 4)³ ein Drittel Suppressorzellen (= CD 8) gegenüber. Im Laufe der Krankheit AIDS (acquired immuno-deficiency syndrome) gehen CD-4-Zellen progressiv zugrunde, und der Patient stirbt schliesslich infolge erlöschender Immun-Reaktionen.

Zinkernagel, der die raffinierte doppelte Erkennung von Fremdmaterial durch T-Lymphozyten entdeckt hat (ZINKERNAGEL und DOHERTY, 1979) und dafür 1998 den Nobelpreis erhielt, bietet zum Verständnis folgenden Vergleich an: Der Armee-Polizist (T-Zelle) muss betrunkene Soldaten (infizierte Körperzellen) verhaften; er erkennt sie an ihrer Uniform (Selbst-Antigen), und er bemerkt ihre Alkohol-Fahne (fremdes Virus). Nüchterne Uniformierte dagegen lässt er in Ruhe (kein Fremd-Antigen/Alkohol), ebenso wie betrunkene Zivilisten (keine «Selbst»-Determinanten/Uniformen).

2.2.3 Thymus und Bursa:

SCID hat auch zum Studium der Phylogenese von Immun-Reaktionen wesentlich beigetragen: Die auffallenden Anomalien des Thymus veranlassten zu ausführlichen Studien dieses kleinen, bisher ein Schattendasein führenden «Organs ohne Funktion». Heute weiss man, dass ihm eine zentrale Rolle in der «Erziehung» der Immunzellen zukommt: Blut-Stammzellen werden im embryonalen Thymus geprüft und entweder vernichtet, wenn sie gegen körpereigene Strukturen reagieren, oder gefördert, wenn sie nur Fremd-Antigene erkennen. Dieser Prozess erreicht im 4. Embryonal-Monat seinen Höhepunkt, ist noch bis in die Pubertätszeit aktiv und bleibt bis ins höhere Alter langsam abnehmend auf Sparflamme erhalten. Die so geprüften Zellen zirkulieren normalerweise im Ruhezustand, sie erschienen den früheren Hämatologen als langweilig; heute werden sie als «naiv» bezeichnet. Mit rein morphologischen Mitteln konnten sie unmöglich differenziert werden. Nach Aktivierung verändern sie ihr Aussehen, was man früher ebenfalls nicht erkennen konnte. Heute werden sie als T-Lymphozyten bezeichnet. Sie vermitteln, wie oben erwähnt, zelluläre Reaktionen.

Nun erinnerten sich Biologen an ein ebenfalls kaum verstandenes Organ der Vögel, das histologisch dem Thymus sehr ähnlich ist: die **Bursa Fabricii** wurde bereits im 17. Jahrhundert als dorsale Ausstülpung des Enddarms beschrieben (JOLLY, 1914). Sie regte nun einige Forscher zu experimentellen Studien an, nachdem die zentrale Rolle des Thymus erkannt worden war. Tatsächlich fanden sie, dass Hühner, deren Bursa im Embryonalstadium zerstört worden war, nicht zur Synthese von Antikörpern fähig sind. Der hier erzeugte Defekt ist mit der humanen Agammaglobulinämie vergleichbar. Die in der Bursa geprägten Stammzellen werden deswegen als B-Lymphozyten bezeichnet. – Beim Menschen ist die Suche nach dem Bursa-Äquivalent bisher erfolglos geblieben, man vermutet, dass diese Funktion im Knochenmark verborgen ist.

Auf Grund dieser Entdeckungen konnte eine didaktisch klare Ordnung der adaptiven Immunreaktionen vorgeschlagen werden (COOPER et al., 1968) (Tab. 1), die sich bis heute als nützlich bewährt.

Allerdings war es vielen Forschern nicht ganz wohl mit diesem einfachen Schema. Sie erwarteten einen Fortschritt, der aber noch nicht konkretisiert werden konnte (JANEWAY, 1989). Immerhin wurden in diesen zwei Jahr-

³ CD = cluster of differentiation. Terminus aus der Frühzeit der Unterscheidung verschiedener Zell-Arten. Die Numerierung ist deswegen vor allem durch die Zeit der Entdeckung bestimmt und sagt nichts über die Funktion aus.

Tab. 1. Das Zwei-Komponenten-Konzept der lymphatischen Organe zur Erklärung der adaptiven Immun-Reaktionen
 Tab. 1. The two component concept of the lymphoid system – to explain adaptive immune reactions

Zentralorgan	Bursa	Thymus
Periphere Zellen	B-Lymphozyten	T-Lymphozyten
Aktion	Humorale Immun-Reaktionen	Zelluläre Immun-Reaktionen

zehnten mit enormen Anstrengungen neue Methoden in Biochemie, Molekular-Biologie, Genetik und Informatik entwickelt, die sehr viele kleine Schritte ermöglichten, aber noch nicht einen richtigen Paradigmen-Wechsel.

3 NEUE BEFUNDE NACH 1990

Die erwartete Wende erlebte die Immunologie gegen Ende des 20. Jahrhunderts. Der Anstoss dazu kam – wie es nicht selten der Fall ist, – aus einem fremden Gebiet, nämlich von Forschungen über die Fruchtfliege! – Genetiker beschäftigten sich intensiv mit Faktoren der embryonalen Organisation der Körpergestalt. In diesem Zusammenhang studierte Christiane Nüsslein-Volhard zahlreiche Mutanten der Drosophila. Gene mit eigenartigen Namen wie «bicaudal» oder «dorsal» konnten in ihrem Laboratorium kloniert werden. Genetiker können mit solchen in eine «cassette» verpackten Genen offenbar umgehen wie mit dem Geist in der Flasche. Eines Tages zeigte ein Mitarbeiter ihr einen neuen Befund; sie blickte durchs Mikroskop, fand ihre Hypothese zur Wirkung dieses Gens bestätigt und rief spontan: «Toll!!!» – und dies wurde der Name des neuen Gens. Bald fand man dasselbe auch bei Wirbeltieren (NÜSSEIN-VOLHARD, 1994). – Sie erhielt 1995 den Nobelpreis für Medizin.

Für uns wurde die Beobachtung entscheidend, dass Fliegen mit Mutationen des Toll-Gens an schweren Pilzinfektionen erkranken und früh sterben (LEMAITRE et al., 1996). Jetzt war das Interesse von Immunologen geweckt! Sehr bald fand man ähnliche Strukturen auch in menschlichen Zellen. Sie wurden «toll-ähnliche Rezeptoren» (toll like receptors = TLR) genannt (BEUTLER et al., 2003). Alle Epithelien, sämtliche Phagozyten und antigen-präsentierenden Zellen besitzen solche TLR; beim Menschen sind zehn Arten bekannt. Sie können Antigene abfangen und sofort unschädlich machen, z. B. Zilien von Bakterien lähmen, ihre Haftung an Oberflächen hemmen, Lipopolysaccharide (LPS) neutralisieren usw. In der Membran jeder Zelle sollen ca. 30000 derartige «Antennen» sitzen!

3.1 Die angeborene oder natürliche Immunität⁴

Nun finden wir eine logische Erklärung für die – eigenartigerweise stets unreflektiert hingegenommene! – Erscheinung der Schutzwirkung der Körper-Oberflächen. In allen Lehrbüchern, in allen Vorlesungen, in allen Vorträgen fanden die Autoren Abwehrmechanismen erst dann interessant, wenn eine Infektion die Schranke des Epithels überwunden hatte, – ein frappantes Beispiel dafür, dass wir manchmal zwar keine falsche Antwort geben, aber nicht die richtige Frage gestellt haben! – Viele klinische Beobachtungen werden jetzt klar, wie z. B.: Wie können wir im Darm 1 kg Colibakterien ohne Durchfall beherbergen? Wieso ist Urin steril? Warum haben Psoriasis-Patienten trotz schweren Haut-Läsionen keine Infektionen? ... usw. – **Antwort:** dank der ständigen Überwachung durch die angeborene Immunität, die bildlich mit einer «Schilwache» verglichen wurde; sie muss nicht erlernt werden, sondern ist von Geburt an vorhanden. TLR wurden teils fix auf Epithelien und dendritischen Zellen verankert gefunden, teils sind sie mobil mit den zirkulierenden Phagozyten im ganzen Körper unterwegs. Sie sind vielgestaltig und dadurch fähig, zahlreiche Antigene zu erkennen, z. B. bindet TLR4 an Bakterien-Oberflächen vorhandene Lipopolysaccharide (LPS) und macht so die betreffende Zelle «unbenetzbar».

Die TLR sind in die Zellmembran eingebaut. Wenn das Segment auf der Zell-Aussenseite ein fremdes Antigen erkennt, ergeht unmittelbar ein Signal an sein intrazelluläres Segment, das nun im Zell-Inneren die Bildung von Botenstoffen (Mediatoren) auslöst.

3.2 Die Mediatoren

Zytokine übermitteln Meldungen von einer Zelle zur anderen. Stichworte: Interleukine, Interferone, tumor necrosis factor (TNF). Sie alarmieren benachbarte gleichartige Zellen (z. B. Phagozyten), die innert weniger Stunden zu Hilfe kommen. Zudem gelangen sie in die Zirkulation und lösen in der Folge Allgemein-Reaktionen im ganzen Körper aus. Insbesondere stimulieren sie die zentralen lymphatischen Organe zur adaptiven Immunreaktion, indem

⁴ Der Name «angeborene I.» ist m. E. der auch benutzten Bezeichnung «natürliche I.» vorzuziehen.

sie naive B- und T-Zellen nach Erkennung eines fremden Antigens rekrutieren und zu klonaler Expansion anregen. Dieser komplizierte Prozess braucht Zeit, daher die Latenz von 5 bis 12 Tagen bis zum Erscheinen spezifischer Antikörper oder aktivierter T-Zellen. Nach dieser Ausbildungszeit ist das schützende Prozedere gründlich erlernt, bei erneuter Infektion mit dem gleichen Erreger kann das lymphatische System schnell darauf zurückgreifen, «sich erinnern». Mediatoren errichten quasi eine Brücke zwischen angeborener und adaptiver Immunreaktion.

Die in der Einleitung beklagte Komplexität heutiger Vorträge beruht weitgehend auf der unumgänglichen Beschreibung jedes einzelnen Mediators und seines Rezeptors, und es ist begreiflich, dass der Fachmann dafür Abkürzungen benutzt, die dem Aussenstehenden unbekannt sind, – bildlich «die vielen Bäume»; hier schlage ich vor, dass wir in dieser komplexen Frage dem Experten glauben und unseren Waldspaziergang fortsetzen. (Weiterführende Literatur bei HOLLÄNDER et al., 2005).

4 SYSTEM-BIOLOGIE 2008

(BEUTLER et al., 2003)

Auf Grund der neuen Erkenntnisse kann man heute eine klare Ordnung von erstaunlicher Einfachheit und Konsequenz entwerfen. Zentrale Bedeutung kommt der zeitlichen Abfolge der verschiedenen Schritte zu (Tab. 2):

4.1 Sequenz der Immunreaktionen

- Reaktionen der **angeborenen** Immunität sprechen teils sofort, teils nach wenigen Stunden an, wenn weitere Zellen rekrutiert werden. Ihre Aktivität nimmt rapide zu bis zu einem angemessenen Maximum und klingt schnell wieder ab, im Extremfall mit dem programmierten Tod beteiligter Zellen = Apoptose.
- Reaktionen der **adaptiven** Immunität setzen nach Antigen-Transport und Erkennung in zentralen lymphoiden Organen ein (Latenzzeit von 6–12 Tagen). Aktivierte

Zellen arbeiten längere Zeit und besitzen ein «immunologisches Gedächtnis».

4.2 Weitere Elemente der entzündlichen Reaktion

Immun-Reaktionen sind nur ein Teilaspekt des physiologischen Potentials zur Aufrechterhaltung und Wiederherstellung körperlicher Integrität. Ausführliche Besprechung hier nicht möglich, aber kurze Erwähnung nötig:

- Die **Komplement-Kaskade**: ein immunologisches Ereignis, z. B. Antikörper-Aggregation, löst eine Kettenreaktion aus, die in der lokalen Freisetzung hochaktiver Substanzen gipfelt, die enorme biologische, insbesondere bakteriotoxische Wirkungen entfalten.
- Die **Gerinungskaskade**: durch ein Trauma sequentiell aktivierte Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren bilden ein Blut-Koagulum, das Blutverluste begrenzt und als lokale Barriere die Ausbreitung einer Infektion hemmt. Später zieht das schrumpfende Fibrin die Wundränder zusammen und trägt damit zur Wundheilung und restitutio ad integrum bei.

5 KLINIK

5.1 Ontogenese der Immun-Reaktionen

5.1.1 Angeborene Immunität: ist schon bei der Geburt vorhanden und voll aktionsfähig. Lokalisation:

- fixiert auf der Aussenseite von Epithel- und dendritischen Zellen
- zirkulierend auf der Membran von Phagozyten.

5.1.2 Adaptive Immunität: wird in den Grundzügen im Embryonalstadium eingeübt, verharrt aber in Ruhe, bis ihr Eingreifen erforderlich wird; das Signal dazu geben Mediatoren als Brücke zwischen angeborener und adaptiver Immunität.

Neugeborene sind durch Antikörper der Mutter, die am Ende der Schwangerschaft transplacentar übertragen werden, gegen endemische Infektionen geschützt («Leih-

Tab. 2. Reaktionen gegen Infektionen: Behandlung von Fremd-Antigen

Tab. 2. Reactions towards infections: handling of a foreign antigen

Nach (JANEWAY, 2002)

Angeborene Immun-Reaktionen (phylogenetisch alt)	Sofort 0–4 h	Erkennung	Beseitigung		
	Früh 6–96 h	Rekrutierung von Effektor-Zellen	Erkennung	Beseitigung	
Adaptive Immun-Reaktionen	Spät 6–12 Tage	Transport in lymphatische Organe	Klonale Proliferation naiver B- & T-Zellen	Erkennung	Beseitigung

immunität»). Wenn sie in den ersten Lebensmonaten den gleichen Mikroorganismen exponiert sind, können sie die Abwehr dagegen oft ohne manifeste Krankheit erlernen.

5.2 Pathologie der Immunität

5.2.1 Erbkrankheiten: Auf Beiträge klinischer Beobachtungen zur Erkennung immunologischer Faktoren wurde hingewiesen, für Agammaglobulinämie (2.2.1), für SCID (2.2.2): von der Krankheit her erkennt man die Funktion. Es sind in erster Linie schwere monogene Anomalien, die sich in frühem Alter manifestieren und zum Tode führen. In der Regel darf man annehmen, dass keine anderen Krankheiten vorliegen, die bei älteren und multimorbiden Menschen eine klar isolierte Diagnose verunmöglichen. Daraus folgt, dass diese Patienten – fast wie spezielle Mausstämme – Modellcharakter haben. Zugleich wird klar, dass zunächst der Pädiater für sie verantwortlich ist. In Zukunft werden aber auch Internisten solche Patienten betreuen, wenn diese dank wirksamer Therapie erwachsen werden. – Man kann eine solche Krankheit mit einer Karikatur vergleichen: Wenn man sich die grotesken Züge, z. B. eines fliehenden Kinns, einmal eingepägt hat, erkennt man deren milde Ausprägung auch bei den Eltern. So konnten viele Gen-Mutationen, die beim homozygoten Kind erkannt wurden, nachher auch bei den heterozygoten – klinisch unauffälligen – Eltern nachgewiesen werden.

Immun-Reaktionen schützen den Körper sehr wirksam gegen schädliche äussere Einwirkungen. Es kann jedoch nicht verwundern, dass ein derart kompliziertes System auch fehleranfällig ist. – Die Ursachen sind:

5.2.2 Immun-Defekte

Angeborene, meist vererbte Krankheiten wurden besprochen. Vor 50 Jahren als skurrile Rarität betrachtet, findet man sie heute zahlreich. Ein solches Syndrom sei als Beispiel erwähnt, da es am Kinderspital Zürich intensiv erforscht wird: die Chronische Granulomatose (chronic granulomatous disease = CGD) (SEGER, 2008). Die Fresszellen dieser Patienten können zwar Bakterien aufnehmen und in Vakuolen einschliessen, aber nicht verdauen. Die vollgestopften Phagozyten werden durch die Blutzirkulation in viele Organe des Körpers verschleppt, wo sie sterben, während die eingeschlossenen Bakterien, vital geblieben, nun wieder frei sind und neue Infektherde bilden. Der Körper versucht diese durch «Einmauerung» in ein Granulom zu begrenzen, analog den Tuberkeln, die unverdaubare säurefeste Tuberkulose-Bazillen abschotten

sollten. Die Granulome führen jedoch später zu lokalen Organschäden vor allem in Lunge, Leber, Knochen usw., denen der Patient in frühem Alter erliegt.

5.2.3 Exzesse: Als überschüssende oder unkontrollierte Reaktionen erklären sich viele Krankheiten:

Allergien: An sich normale Reaktionen gegen Stoffe in der Umwelt schädigen wegen exzessiver Mediatoren-Sekretion an sich unbeteiligte Organe oder Gewebe (Asthma, Ekzem).

Auto-immun-Krankheiten: Von der auslösenden Ursache unabhängig gewordene Reaktionen greifen statt fremder Antigene die eigenen Zellen und Gewebe an.

Toxischer Schock: Die durch eine Infektion korrekt ausgelöste Immun-Reaktion steigert sich aus noch kaum verstandenen Gründen zu einem «Mediatoren-Sturm», der zu schwerwiegenden Schäden, sogar bis zum Tod führen kann.

5.2.4 Malignome:

Immunzellen mit chromosomalen Defekten proliferieren ungehemmt und ohne angemessene Apoptose. Solche anomale Zellen entstehen bei jedem Menschen wohl täglich, sie sind aber nicht überlebensfähig oder werden von den normalen Kontroll-Mechanismen eliminiert. Diese Fähigkeit erlahmt, vor allem mit steigendem Alter des Individuums: Leukämien und maligne Lymphome werden häufiger.

6 EPILOG

Virchows «Cellularpathologie» umschrieb erstmals die Zelle als Grund-Element jedes Lebens. Später wurden – ohne explizite Begründung – andere Definitionen eingeführt. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts tobte der Krieg zwischen Zellularisten (Anhängern Metschnikoffs) und Humoralisten (den Forschern um Behring, Ehrlich u. a., die Antikörper für wichtiger hielten) (SILVERSTEIN, 1989). Diese oft erbittert geführten Diskussionen fanden in G. B. Shaws sarkastischem Drama «The doctor's dilemma» (1906) literarischen Niederschlag (SHAW, 1906): Das Vorbild des Sir Colenso Ridgeon war Shaws Freund Sir Almroth Wright, dessen Credo war: «the physician of the future will be an immunisator», und der darauf ein kompliziertes therapeutisches System aufgebaut hatte⁵.

Die Schwedische Akademie suchte diesen Streit zu entschärfen, indem sie 1908 – vor genau 100 Jahren! – den

⁵ Sir Almroth Wright war anscheinend überheblich-besserwisserisch. Das trug ihm den Übernamen «Sir Almost Right» ein.

Nobelpreis für Medizin zugleich an Metschnikoff und an Ehrlich verlieh⁶.

Wir folgen hier einer anderen Definition, die festhält:

- Phagozytose als zelluläre Leistung, zu der die angeborene Immunität wesentlich beiträgt.
- Humorale Reaktionen als Resultat der Bildung löslicher Antikörper durch B-Zellen,
- zelluläre Immun-Reaktionen als Leistung spezifischer T-Lymphozyten.

Diese Präzisierung wurde erst nach Erkennung der angeborenen Immunität möglich.

Jedenfalls kann heute bezüglich einzelner immunologischer Faktoren keine Rede von einem Entweder/oder sein, sondern nur von Sowohl/als auch: Jedes Glied der Abwehr ist an seinem Platz und zu seiner Zeit nötig. Über die normalerweise harmonische Zusammenarbeit können wir nur in Ehrfurcht staunen.

7 LITERATUR

- BEHRING, E. & KITASATO 1890. Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch. med. Wschr.* 16, 1113–1114.
- BEUTLER, B., HOEBE, K., DU, X. et al. 2003. How we detect microbes and respond to them: the Toll-like receptors and their transducers. *J. Leukoc. Biol.* 74, 479–485.
- BOSMA, G. C., CUSTER, R. P. & BOSMA, M. J. 1983. A severe combined immunodeficiency mutation in the mouse. *Nature* 301, 527–530.
- BRUTON, O. C. 1952. Agammaglobulinemia. *Pediatrics* 9, 722–728.
- COOPER, M. D., PEREY, D. Y., PETERSON, R. D. A. et al. 1968. The two-component concept of the lymphoid system. In: «Immunologic Deficiency Diseases in Man», D. BERGSMAN, pp. 7–16. The National Foundation New York.
- EHRlich, P. 1891. Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. *Dtsch. med. Wschr.* 17, 976–979.
- FORD, W. M. 1980. The lymphocyte – its transformation from a frustrating enigma to a model of cellular function. In: «Blood, Pure and Eloquent. A story of discovery, of people and ideas», M. M. WINTROBE ed., pp. 457–510, McGraw-Hill Inc. New York.
- GATTI, R. A., MEUWISSEN, H. J., ALLEN, H. D. et al. 1968. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 2, 1366–1369.
- GOWANS, J. L. 1957. The effect of the continuous re-infusion of lymph and lymphocytes on the output of lymphocytes from the thoracic duct of unanaesthetized rats. *Br. J. Exp. Pathol.* 38, 67–81.
- HITZIG, W. H. 2003. The discovery of agammaglobulinemia in 1952. *Eur. J. Pediatr.* 162, 289–304.
- HITZIG, W. H., BIRÒ, Z., BOSCH, H. et al. 1958. Agammaglobulinämie und Alynphozytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. *Helv. paed. Acta* 13, 551–585.
- HITZIG, W. H. 1987. Seuchen in alter und neuer Zeit. H. H. Orell Füssli Graphische Betriebe AG, Zürich, 40 S. – s. auch: <http://www.ngzh.ch>
- HOLLÄNDER, G. A., BARTHLOTT, T., KELLER, P. et al. 2005. Das natürliche Immunsystem. In: «Pädiatrische Allergologie und Immunologie», U. WAHN, R. SEGER, V. WAHN et al. eds., pp. 7–38. München/Jena.
- JANEWAY, C. A., JR. 1989. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. In: Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 54 (1).
- JANEWAY, C. A., JR. 2002. A trip through my life with an immunological theme. *Annu. Rev. Immunol.* 20, 1–28.
- JANEWAY, C. A. 1980. Plasma, the transport fluid for blood cells and humors. In: «Blood, Pure and Eloquent. A story of discovery, of people and ideas», M. M. WINTROBE ed., pp. 572–599, McGraw-Hill Inc. New York.
- JOLLY, J. 1914. La bourse de Fabricius et les organes lympho-épithéliaux. *Arch. d'Anat. Microscopique* 16, 316–547.
- LEMAITRE, B., NICOLAS, E., MICHAUT, L. et al. 1996. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 86, 973–983.
- LINDENMANN 1984. Origin of the terms «antibody» and «antigen». *Scand. J. Immunol.* 19, 281–285.
- MEDAWAR, J. 1940. Observations on lymphocytes in tissue culture. *Brit. J. Exper. Path.* 21, 205–211.
- METSCHNIKOFF, E. 1884. Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. *Arch. f. patholog. Anatomie & Physiologie* 96, 177–195.
- NÜSSLEIN-VOLHARD, C. 1994. Of flies and fishes. *Science* 266, 572–574.
- Primary immunodeficiencies. Report of a World Health Organization Committee. 1971. *Pediatrics* 47, 927–946.

⁶ Die damaligen Diskussionen im Comité der Nobel-Stiftung werden ausführlich dargestellt von Rolf Zetterstrom, deren langjährigem Sekretär (ZETTERSTROM, 2009).

SEGER, R. A. 2008. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br. J. Haematol.* 140, 255–266.

SHAW, G. B. 1906. *The Doctor's Dilemma*. Penguin Books Ltd., London.

SILVERSTEIN, A. M. 1989. *A History of Immunology*. Academic Press, Inc., San Diego CA, 422.

STETTLER, A. 1972. Die Vorstellungen von Ansteckung und Abwehr. Zur Geschichte der Immunitätslehre bis zur Zeit von Louis Pasteur. *Gesnerus* 29, 255–273.

TOBLER, R., COTTIER, H. 1958. Familiäre Lymphopenie mit Agammaglobulinämie und schwerer Moniliase. *Helv. Paed. Acta* 13, 313–338.

VIRCHOW, R. 1871. *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*. August Hirschwald, Berlin, 582 S.

ZETTERSTROM, R. 2009. Nobel Prize, medical essay, Mechnikov, Ehrlich. *Acta Paediatrica* to be published.

ZINKERNAGEL, R. M. & DOHERTY, P. C. 1979. MHC-restricted cytotoxic T-cells: studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction-specificity, function, and responsiveness. *Adv. Immunol.* 27, 51–177.

Prof. Dr. med. Walter H. Hitzig, Zürichbergstrasse 36, CH-8044 Zürich. E-Mail: w.hitzig@bluewin.ch