

Immunologische Folgen „tropischer“ Darminfektionen bei Neugeborenen

Werner Dutz

Der zeitweise Immunmangel als Folge schwerer Infekte und bei Ernährungsmangelzuständen wurde ursprünglich in Südafrika von SMYTHE und seinen Mitarbeitern beschrieben (1). Die Folgekrankheiten sind wie bei jatrogener Immununterdrückung bei Transplantationen oder bei der Behandlung von Autoimmun- und Immunkomplexkrankheiten durch das häufige und bösartige Auftreten von Mykosen, Pneumocystis carinii Pneumonie und Viruskrankheiten wie z. B. Zytomegalovirusinfektionen gekennzeichnet. Bei den länger dauernden Immunschäden durch schwere Mangelernährung oder jatrogene Immununterdrückung wurden auch Neoplasien als Nachfolgezustände erkannt, allen voran die Lymphome (2), ähnlich wie bei den kürzlich beschriebenen erworbenen Immunmangelsyndrom (acquired immune deficiency syndrome AIDS) aus der untersten Bevölkerungsschicht Haitis in die USA.

Unsere eigenen Arbeiten im Iran führten zur Beschreibung eines permanenten Schadens der zellgebundenen Immunität als Folge schwerer marasmischer Ernährungsstörungen und Durchfallkrankheiten während der formativen Periode der zellgebundenen Immunität, der einen wesentlichen Einfluß auf das Krankheitsvorkommen, den Krankheitsverlauf und die Krankheitshäufigkeit in der Dritten Welt hat (8—9).

Veränderungen der humoralen Immunität:

Die Entwicklung der Hauptklassen der Immunglobuline und ihre Menge wurden mit der Hyland Immunoplattentechnik an frühreifen und reifen Neugeborenen eines Waisenhauses in Schiraz bestimmt. Während der ersten vier Lebensmonate wurde die Annahme gemacht, daß das mütterliche IgG passiv dem Säugling bei der Geburt transfundiert wurde und die mütterlichen Werte mit einer Halbwertszeit von einem Monat kalkuliert und von den kindlich gemessenen abgezogen, um eine Schätzung der kindlichen IgG Produktion zu erhalten. Die Details der Methodologie und die numerischen Resultate sind anderwärts berichtet (9—10).

Es zeigte sich eine Abhängigkeit vom Reifegrad des Kindes bei der Geburt, dem Geburtsgewicht und dem Zeitpunkt des Einsetzens der Infektion zur infantilen Antikörperreaktion, die in Abb. 1 zusammengefaßt ist:

Reifgeborene Kinder können selbst auf frühe Infektion mit einer adäquaten, reifen IgG-Reaktion antworten. Bei frühreifen Kindern, bei denen die IgG-Reaktivität bei der Geburt noch nicht völlig gereift ist, kommt es zu einem schweren IgG-Mangel, der etwa vier Monate nach der Geburt seinen Tiefstand erreicht. Während dieser Zeit reagiert das Neugeborene auf Infekte mit dem reifen IgM-System. Es treten daher gehäuft Infekte auf, für deren Bekämpfung IgG und zellgebundene Immunität unerlässlich sind. Diese führten vor der Ära der Antibiotika unweigerlich zum Tod des Kindes und waren ein Grund für die hohe Kindersterblichkeit (Abb. 2). Neugeborene reagieren mit

IgG auf Infektionen nach dem 12. Konzeptionsmonat, der normalerweise dem 3. Postnatalmonat entspricht, da zu diesem Zeitpunkt die IgG-Produktion völlig gereift ist. Normalerweise finden die ersten Infekte des Kindes nach dem Abstillen und bei der ersten Zufütterung statt, außer in Ländern, wo Flaschennahrung von der Geburt an mit unzureichender Hygiene verabreicht wird. Die Angaben in der Literatur, daß IgG-Werte auch bei marasmischen Kindern im 1. Lebensjahr erhöht sind, beziehen sich auf Reifgeborene, die in den ersten Lebensmonaten gestillt wurden.

Veränderungen der zellgebundenen Immunität:

Serienröntgenuntersuchungen zur Klärung der Prodromalstadien der bei immungeschädigten Frühgeborenen auftretenden epidemischen interstitiellen Plasmazellpneumonie durch *Pneumocystis carinii* zeigten eine schwere Atrophie des Thymus, die schweren Darminfekten, die zu Marasmus führten, folgte. Autoptische Kontrollen bei verstorbenen Kindern zeigten schwere Atrophie des Thymus und der Lymphknoten (Abb. 3—4).

Da diese Veränderungen während der formativen Zeit der Immuninstruktion für zellgebundene Immunität auftraten, wurden Folgeuntersuchungen der Kinder vom 1.—5. Lebensjahr durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abb. 7 zusammengefaßt. Es ergibt sich, daß bei allen Kindern mit schwerer Diarrhöe in den ersten vier Lebensmonaten, vor allem aber bei Frühreifen und marasmischen Kindern, keine Antwort auf Stimulation mit 2,4-DNCB und Mykoantigenen zu erreichen war. Diese Kinder waren zur Zeit der Untersuchung gesund, aber unter dem Boston 3%il für Größe. Die Details der Untersuchung und Ergebnisse sind anderwärtig berichtet (8—10).

Kinder, die ihre Erstinfektion mit Enteritis jedoch erst im Alter von 9—12 Monaten nach der Geburt aufzuweisen hatten, zu einer Zeit, in der normalerweise in Entwicklungsländern die dem Abstillen nachfolgende frühkindliche Diarrhöe auftritt, zeigten starke Überreaktionen auf die 2,4-DNCB-Stimulation. Bei Frühdiarrhöen geringen Ausmasses mit geringfügiger Unterernährung oder bei Diarrhöen im 4.—6. Monat ergaben sich leicht verringerte oder normale Werte der 2,4-DNCB Reizantwort.

Infektion und schwere Unterernährung während der Formativperiode des zellgebundenen Immunsystems führt zu einer andauernden Änderung der Immunantwort im späteren Leben, die von der Schwere der Noxe sowie dem Zeitpunkt des Schadens abhängt.

Diskussion

Diese Ergebnisse beim Menschen wurden experimentell nachvollzogen. CHANDRA konnte zeigen, daß schwere Unterernährung von Mausembyonen im Mutterleib zu zellgebundener Immunschwäche führen, die sich während des ersten Lebensjahres der überlebenden Mäuse nicht verbessert. Er konnte darüberhinaus zeigen, daß Paarungen der normalernährten intrauterin geschädigten Mäuse auch in der zweiten Generation zellgebundene Immunschwäche erkennen lassen (11). BEACH et al. konnten zeigen, daß gestationeller Zinkmangel zu zellgebundener Immunschwäche führt, die drei Generationen lang anhält (12). Daraus ergibt sich, daß der perinatale Immunschaden nicht nur permanent ist, sondern wenigstens bei Experimentaltieren Schäden hervorruft, die sich in die nächste Generation fortsetzen.

Immunschäden bei Marasmus oder Kwashiorkor hängen vom Alter des Individuums und der Dauer der Unterernährung ab. Untersuchungen der Immunparameter in unterernährten Tieren führte zu Verwirrung, da graduelle Unterernährung zu einer Stimulie-

rung der Immunprozesse führt, die wahrscheinlich mit erhöhter Bereitschaft zu unterschwelliger Infektion zusammenhängt. Man muß bedenken, daß im Käfig gehaltene Experimentaltiere keinen Vergleich zu Tieren liefern, die in der freien Wildbahn unter Bedingungen des Malthus'schen Theorems unter dauernder begrenzter Ernährung leben, so daß die Verhältnisse im Käfig eigentlich eine auch durch Motilitätseinschränkung bedingte Überernährung darstellen und daher keine Vergleichsbasis sein können.

Die Immunschäden beim Menschen durch Unterernährung betreffen im allgemeinen die zellgebundene Immunität. Spezifische Faktoren, wie z. B. Zinkmangel, Pyridoxinmangel oder Eisenmangel führen ebenfalls zu bestimmten Mangelfunktionen der zellgebundenen Immunität, humoraler Faktoren und der Phagozytose. Im allgemeinen kann man sagen, daß der Schaden ontogenetisch der phylogenetischen Entwicklung entspricht, das heißt, daß die zuletzt reifende zellgebundene Immunität, die der meisten Zusammenarbeit mit anderen Faktoren für den Effekt bedarf und die höchste Entwicklungsstufe der Immunität darstellt, am leichtesten gestört ist, gefolgt von IgG und IgA, später von IgM und zuletzt von der Phagozytose.

Ähnliches gilt für Immunschäden nach Infekten, die oft von Unterernährung nicht getrennt werden können. Die notwendige Veränderung des Metabolismus, der die zusätzliche Energie für die Abwehr liefern muß, führt auch zu Unterernährung, was bei allen rekonvaleszenten Patienten nach schwerer Infektion durch Gewichtsverlust manifestiert wird. Die spezifischen Immunstörungen nach Masern und anderen Virusinfekten und Verletzungen mit schwerem Streß, wie z. B. Verbrennungen, führen zu der altbekannten Gefahr von Nachfolgekrankheiten. Für die entsprechenden Details verweisen wir auf Zusammenfassungen in der Literatur (13—14).

Eine Studie der umweltbedingten Krankheitserreger im Verhältnis zur Resistenzlage der Bevölkerung kann Krankheitstrends erkennen lassen und als Grundlage der Gesundheitsplanung dienen. Weitere Forschungen auf dem Gebiet der Immunentwicklung und dem physiologischen sowie pathologischen Zusammenspiel der verschiedenen humoralen, zellgebundenen und phagozytären Abwehrkräfte werden zu wesentlichen praktischen Einsichten führen, die globale sowie individuelle Krankheitsprädispositionen erkennen lassen und daher von größter prophylaktischer Bedeutung sind.

Summary: Immunological sequelae of "tropical" enteric of newborns.

The development of the immune response is age dependent. Severe malnutrition and/or infection in the immediate perinatal period leads to a persistent deficiency of the T cell response and subsequently increased susceptibility to certain diseases and a change in disease patterns in different regions of the world.

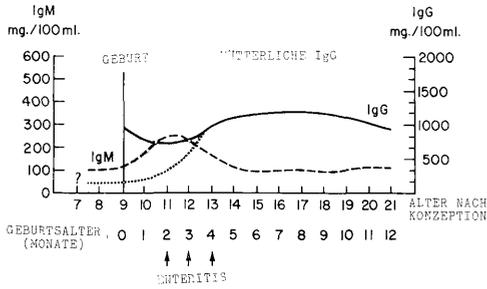


ABBILDUNG 1:

IgM und IgG Werte eines durchschnittlichen reifen Neugeborenen mit früh einsetzender Enteritis.

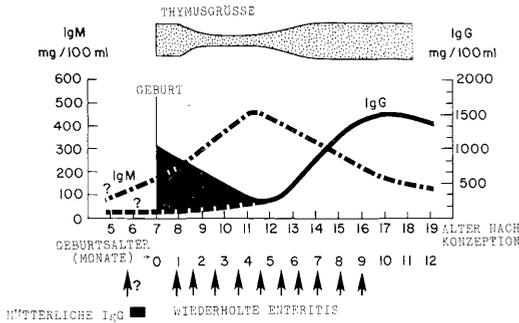


ABBILDUNG 2:

IgM und IgG Werte eines durchschnittlichen frühreifen Neugeborenen mit früh einsetzender persistierender Enteritis.

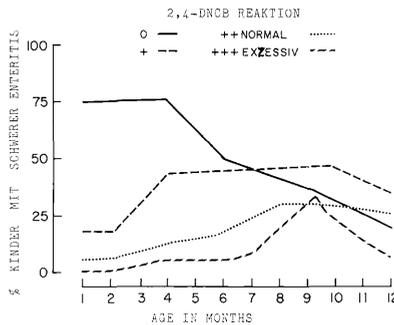


ABBILDUNG 5:

2,4 DNCB Reaktion bei 3—5 Jahre alten Kindern, die im ersten Lebensjahr an schwerer Enteritis mit Thymusatrophie litten. Durchfall in den ersten Monaten führt zu persistierender Atopie, Durchfall im letzten Viertel des ersten Lebensjahres führt zu Stimulation der zellgebundenen Immunität mit einer Tendenz zu späterer Überreaktion des T-zell Systems.

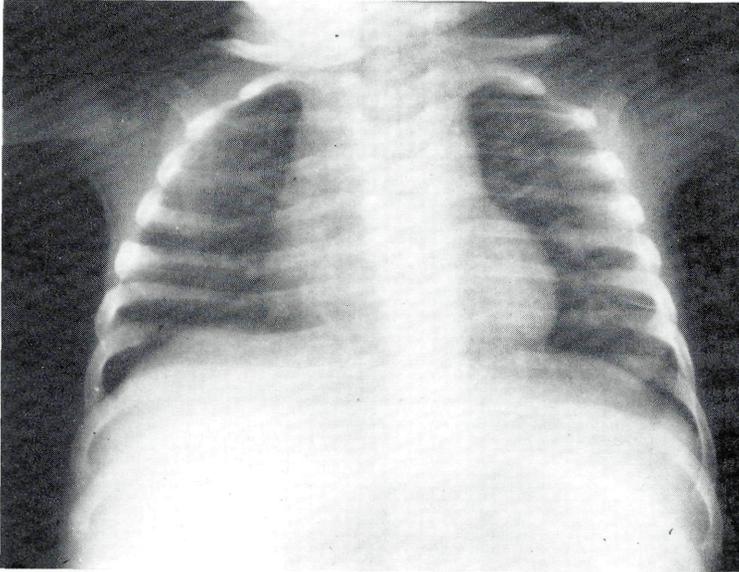


ABBILDUNG 3:

Thoraxröntgen, 2 Monate altes wohlgenährtes frühreifes Kind mit normalem Thymusschatten.

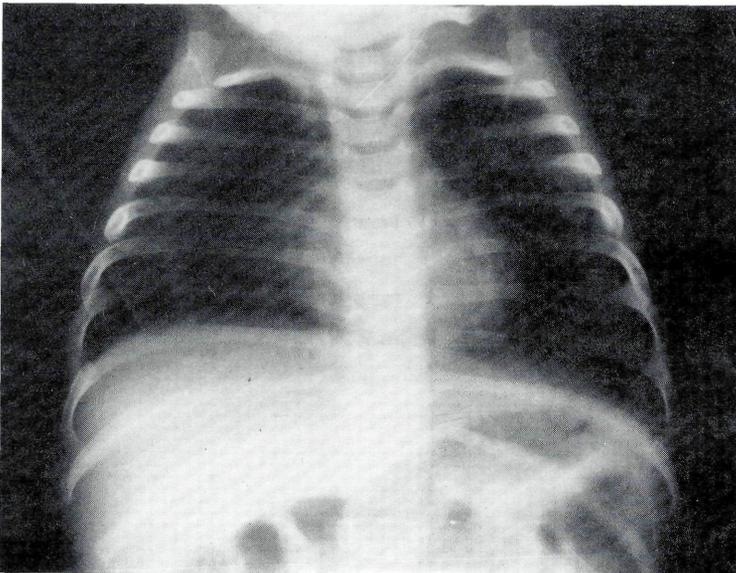


ABBILDUNG 4:

Dasselbe Kind wie in Abb. 3, einen Monat nach schwerer Enteritis mit Marasmus. Beachte den fehlenden Thymusschatten und das Fehlen des Schattens des subkutanen Fettgewebes.

Literatur

- 1.) SMYTHE, P.M., M. SCHONLÄND, G.G. BRERETON-STILES, H.M. COOVADIA, J.H. GRACE, W.E.K. LOENIG, A. MAFOYANE, M.A. PARENT and G.H. VOS (1971): Thymolympathic deficiency and depression of cell mediated immunity in protein calory malnutrition. *Lancet* II, 939—944.
- 2.) PENN, I. (1970): Malignant tumors in organ transplant recipients. In: *Rec. Res. Cancer Research* 35, Springer Verlag N.Y., Berlin, Heidelberg.
- 3.) ANONYMOUS (1982): Center for disease Control Task Force on Kaposi's Sarcoma and Opportunistic Infections. Special Report: Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections. *N. Engl. J. Med.* 306, 248—252.
- 4.) COOPER, H.S., A.S. PATCHEFSKY, G. MARKO (1979): Cloacogenic Carcinoma of the anorectum in homosexual men: an observation of four cases. *Dis Colon Rectum* 22, 557—558.
- 5.) LOZADA, F., S. SILVERMAN, M. CONANT (1982): New outbreak of oral tumors, malignancies and infectious diseases strikes young male homosexuals. *Calif. Dent. J.* 10, 39—42.
- 6.) ZIEGLER, J.J., W.L. DREW, R.C. MINER, L. MINTZ, E. ROSENBAUM, J. GERSHOW, E.T. LENNETTE, J. GREENSPAN, E. SHILLITOE, J. BECKSTEAD, C. CASAVANT and K. YAMAMOTO (1982): Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men. *Lancet* II, 631—633.
- 7.) DUTZ, W., A.P. STOUT (1960): Kaposi's sarcoma in infants and children. *Cancer* 13, 684—694.
- 8.) ROSSIPAL, E., W. DUTZ, E. KOHOUT, H. GHAVAMI, K. VESSAL (1976): Erwägungen zum Einfluß von intrauterinen und frühkindlichen Krankheiten und Ernährungsschäden auf die Immunsysteme und spätere Krankheitshäufigkeit. *Immun. Infekt.* 4, 229—235.
- 9.) DUTZ, W., E. KOHOUT, E. ROSSIPAL, K. VESSAL (1976): Infantile stress, immune modulation and disease patterns. *Pathol. Annu.* 11, 415—454.
- 10.) DUTZ, W., E. ROSSIPAL, H. GHAVAMI, K. VESSAL, E. KOHOUT, C. POST (1976): Persistent cell mediated immune deficiency following infantile stress during the first 6 months of life. *Europ. J. Paed.* 122, 117—130.
- 11.) CHANDRA, R.K. (1976): Antibody formation in first and second generation offspring of nutritionally deprived rats. *Science* 190, 289—290.
- 12.) BEACH, R.S., M.E. GERSHWIN, L.S. HURLEY (1982): Gestational Zinc deprivation in Mice: Persistence of Immunodeficiency for three generations. *Science* 218, 469—471.
- 13.) VIRELLA, G., H.H. FUDENBERG (1982): Secondary immunodeficiencies. In: Twomey J.J., *The pathophysiology of human immunologic disorders*, pp. 91—124; Urban & Schwarzenberg.
- 14.) SUSKIND, R.M. (1977): *Malnutrition and the Immune Response*. Kroc Foundation Series VII, Raven Press N.Y.

ANSCHRIFT DES AUTORS:

Dr. Werner Dutz
A-1090 Wien
Lazarettgasse 14 B — 209

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Tropenmedizin und Parasitologie](#)

Jahr/Year: 1983

Band/Volume: [5](#)

Autor(en)/Author(s): Dutz Werner

Artikel/Article: [Immunologische Folgen "tropischer" Darminfektionen bei Neugeborenen. 165-170](#)