

Konsequenzen für die Praxis

Unterschiede zwischen kindlichem und erwachsenem Immunsystem

Albrecht Bufe, Marcus Peters, Experimentelle Pneumologie, Ruhr-Universität Bochum

Zusammenfassung

Es gibt eindeutige Unterschiede zwischen dem kindlichen und dem erwachsenen Immunsystem. Kinder weisen direkt nach der Geburt ausreichend immunologische Zellen in allen wichtigen Kompartimenten auf. Diese müssen aber zunächst durch Antigenexposition im Sinne eines Lernprozesses funktionell aktiviert werden. Hinsichtlich der spezifischen Immuntherapie (SIT) verhalten sich Kinder ab dem fünften Lebensjahr funktionell vergleichbar mit Erwachsenen, reagieren aber sensibler auf Antigene/Allergene.

Schlüsselwörter: Immunsystem, Kinder, Erwachsene, spezifische Immuntherapie (SIT)

Abstract

There are distinct differences between childrens' and adults' immune systems. Directly after birth, children feature enough immune cells in all important compartments. These cells, however, must first of all be functionally activated by antigen expression in terms of a learning process. In specific immune therapy (SIT), children functionally act comparable to adults at the age of five. They react, however, more sensitive on antigens/allergens.

Key words: immune system, children, adults, specific immune therapy (SIT)

Es gibt eindeutige Unterschiede zwischen dem kindlichen und dem erwachsenen Immunsystem mit seinen einzelnen Kompartimenten. Der Grund dafür ist, dass sich das kindliche Immunsystem von der zwölften pränatalen Woche bis zum 18. Lebensjahr kontinuierlich entwickelt. Auch das Immunsystem des Erwachsenen ist kein statisches Ganzes, sondern unterliegt – abhängig von unterschiedlichen Lebensphasen – bei Männern und Frauen einem kontinuierlichen Entwicklungsprozess.

Das Immunsystem ist bei der Geburt bereits weit entwickelt (Abb. 1)

Die Antikörper-produzierenden B-Lymphozyten (B-Zellen) und die T-Lymphozyten (T-Zellen) beginnen ihre Entwicklung in der Leber bereits in der zwölften Schwangerschaftswoche und nehmen an Zahl bis zur Geburt so zu, dass die Frequenz beider Populationen als naive, nicht-aktivierte Zellen – relativ zum Körpergewicht – bei der Geburt fast das Niveau eines Erwachsenen erreicht. Zwei wichtige Subpopulationen der T-Zellen,

nämlich die T-Helfer-1 (Th1) und T-Helfer-2 (Th2)-Zellen entwickeln sich allerdings nach der Geburt unterschiedlich: Die Th2-Zellen, die vor allem B-Zellen aktivieren und bestimmte Botenstoffe wie Interleukin (IL) -4, -5, -10 und -13 freisetzen, sind in doppelt so hoher Frequenz vorhanden wie die Th1-Zellen, die vor allem Makrophagen aktivieren und IL-2 und Interferon-gamma produzieren. Das hat damit zu tun, dass die Th2-Zellen das Ungeborene vor einer Abstoßung schützen, indem sie die Th1-dominierte Antwort unterdrücken. Erst nach der Geburt nehmen die Th2-Zellen an Zahl normalerweise ab und die Th1-Zellen zu, bis sich beide – auf einem individuell unterschiedlichen Niveau – ab dem fünften Lebensjahr im prozentualen Verhältnis angleichen.

Die zytotoxische Aktivität der T-zytotoxischen, CD8-positiven T-Zellen entwickelt sich parallel zu der Frequenz der Th2-Zellen, das heißt, die Zahl der Zellen ist bei der Geburt sehr hoch und nimmt hin zum fünften Lebensjahr langsam auf das Niveau eines Erwachsenen ab. Die zytotoxische Immunantwort ist vor allem wichtig für die Abwehr intrazellulärer Keime, zum Beispiel Virusinfektionen oder intrazellulär wachsenden Mikroben wie Tuberkelbakterien¹.

Die Makrophagen und die dendritischen Zellen, also die phagozytierenden und die Antigen-präsentierenden Zellen, verhalten sich vergleichbar mit den Lymphozyten und sind bei Geburt in allen Geweben zu finden. Ihre Entwicklung ist sehr komplex und wird erst jüngst besser verstanden².

Auch das Immunsystem der Schleimhäute ist bei der Geburt bereits sehr weit entwickelt¹. Insbesondere die Peyerschen Plaques und die Lymphfollikel als Teil des Mukosa-assoziierten Lymphgewebes (MALT = mucosa associated



Neurodermitis?
Extrem trockene Haut?
Denken Sie an die **Basistherapie!**

400 ml im praktischen
Pumpspender

Wiederaufbau der Hautschutzbarriere.
Durchbricht den Teufelskreis der Atopie.

Therapiebegleitend & dauerhaft:

LIPIKAR BALSAM AP

Mit Thermalwasser aus La Roche-Posay

4% Niacinamid
Ohne Duftstoffe
Ohne Parabene
Für Säuglinge,
Kinder und
Erwachsene

Juckreiz^[1]
-57%

Kortison-
anwendung^[2]
-61%



Für detaillierte Informationen wenden Sie sich bitte an Ihren La Roche-Posay Außendienstmitarbeiter
oder besuchen Sie uns unter www.laroche-posay.de.

[1] Bissonnette R. Multizentrische Studie (5 Zentren) mit 73 Patienten von 3–12 Jahren mit leichter bis mittlerer atopischer Dermatitis (SCORAD < 30).
2 Anwendungen pro Tag. Auswertung der Verträglichkeit und Wirksamkeit (SCORAD) bei T42 vs. T0.

[2] Multizentrische Studie (10 Länder) mit 2060 Jungen (48%) und Mädchen (52%) mit leichter bis mäßiger Atopie. Durchschnittsalter 7,1 Jahre (1 Monat–18 Jahre).
Anwendung monotherapeutisch oder adjuvant in Kombination mit topischen Therapeutika (Kortison, Antihistaminika o.ä.). Untersuchungen in T0 und T10 nach 10 Wochen.

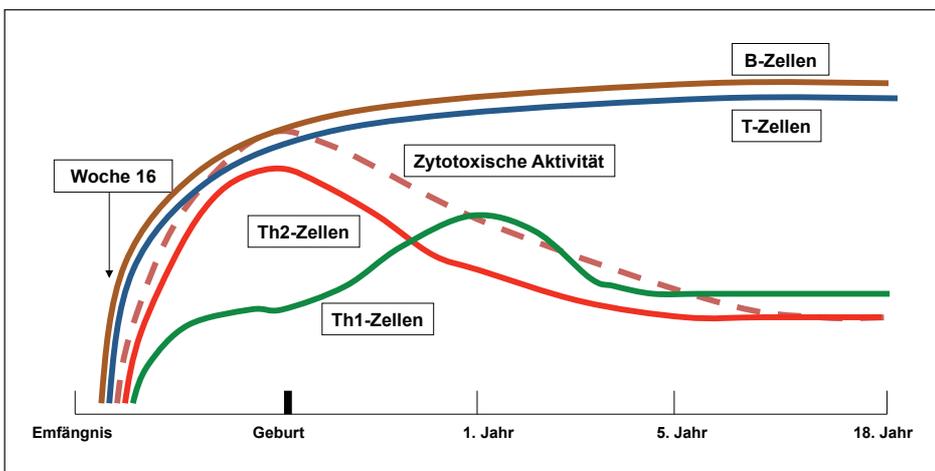


Abb. 1: Die Entwicklung des Immunsystems prä- und postnatal. Bereits bei der Geburt ist es weit entwickelt.

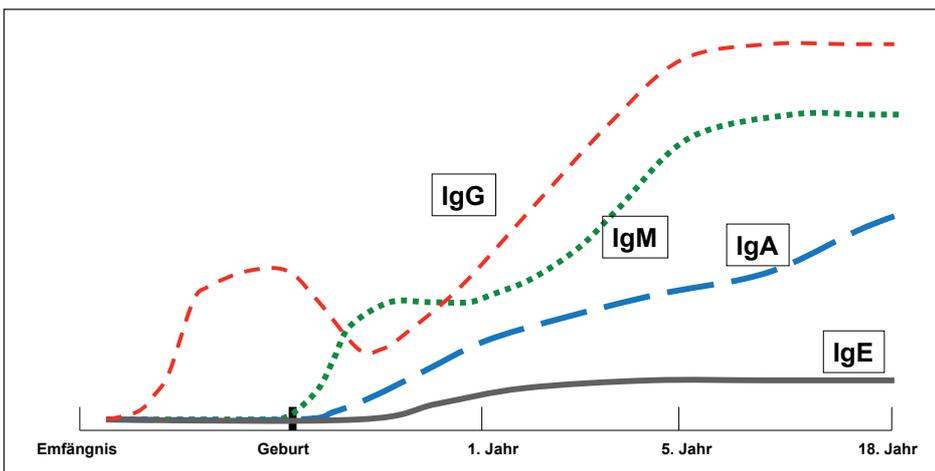


Abb. 2: Nach der Geburt steigen die Antikörper-Isotypen IgM, IgA, IgE und IgG kontinuierlich an.

lymph tissue) sind bereits sehr früh sowohl im Darm als auch in den Atemwegen vorhanden. Der Darm ist beim Neugeborenen vollständig erfüllt von reichlich MALT/GALT (G für

gastrointestinal). Im Unterschied dazu verschwindet das MALT/BALT (B für bronchial) in der Bronchialschleimhaut nach drei Lebensmonaten, und bei gesunden Kindern

und Erwachsenen existiert gar kein MALT. Das MALT wird nur unter pathologischen Bedingungen wie Entzündungen oder Infektionen aktiviert³.

Im fünften Lebensjahr ist in vieler Hinsicht Erwachseneniveau erreicht

Bei Geburt sind also alle zellulären Kompartimente des Immunsystems vorhanden. Durch die Konfrontation mit vielen unterschiedlich konzentrierten Fremdanthigenen, ob inhalativ, oral oder über die Haut, beginnen die an der Abwehr beteiligten Zellen sofort nach der Geburt, funktionell zu reifen. Das bedeutet: Sie beginnen, die unterschiedlichsten Mediatoren wie Zytokine, Chemokine, deren Rezeptoren und weitere wichtige kostimulierende Moleküle zumeist in ihrer Expression hochzuregeln. Dies ist ein Prozess, bei dem das Immunsystem quasi lernt, auf die unterschiedlichsten Antigene zu reagieren, sie zu erkennen und ein Gedächtnis für dieses Erkennen zu entwickeln. Das äußert sich zum Beispiel darin, dass die Th1-Zellen zunehmend mehr Interferon-gamma produzieren, dass Gedächtniszellen entstehen und dass die B-Zellen über mehrere Jahre hinweg ihre Antikörperproduktion intensivieren¹. So steigen gewissermaßen alle Antikörper-Isotypen (IgM, IgA, IgE und IgG) nach der Geburt kontinuierlich an (Abb. 2). IgM und IgG erreichen erst mit dem fünften Lebensjahr Spiegel im Blut, die auch bei Erwachsenen zu sehen sind. IgA steigt sogar erst bis zum 18. Lebensjahr oder darüber hinaus bis auf Erwachseneniveau an. IgG beginnt erst dann anzusteigen, wenn die Leihantikörper der Mutter, die diaplazentar vor der Geburt übertragen wurden, abgebaut sind, und ist dann im fünften Lebensjahr fast auf Erwachseneniveau.

Besonderheit bei Kleinkindern

Interessant und wichtig ist ein Unterschied zwischen Kleinkindern und Erwachsenen, der bestimmte spezifische B-Zellen der Milz betrifft: die so genannten Marginal-Zonen-B-Zellen. Diese Zellen können ohne T-Zell-Hilfe von allen möglichen bakteriellen Kapselpolysacchariden, also Zuckern, aktiviert werden und sich daraufhin zu Plasmazellen entwickeln, die vor allem IgM- und IgG-Antikörper produzieren. Diese Marginal-Zonen-B-Zellen sind bei Kindern bis zum zweiten Lebensjahr nur unzureichend entwickelt⁴. Das erklärt, warum es im frühen Kindesalter so schwierig ist, Impfungen mit Kapselpolysacchariden zum Beispiel von Meningokokken erfolgreich durchzuführen. Es gelingt nur, neutralisierende Antikörper gegen Kapselpolysaccharide in diesem jungen Alter zu generieren, wenn die jeweiligen Zuckerstrukturen an Proteine gekoppelt werden. Auf diese Weise kann dann eine durch T-Zellen vermittelte B-Zellantwort zustande kommen, die zur Folge hat, dass erfolgreich neutralisierende Antikörper entstehen können.

Die orale Toleranz im Darm entsteht im ersten Lebensjahr

Orale Immuntoleranz ist definiert durch eine antigenspezifische Suppression der humoralen und zellulären Immunantwort. Bei primärer Exposition gegenüber dem Antigen über den Darm kommt es zu einer robusten, hauptsächlich T-Zell-vermittelten Unterdrückung der Immunantwort.

Hypothese 1

Man stellt sich die Entstehung dieser oralen Toleranz laut einer Hypothese so vor, dass eine hohe oder wiederholte Dosis eines oralen Antigens, zum Beispiel Nahrungsmittel, ent-

weder zur Anergie der T-Zellen oder zur Induktion von sogenannten T-regulatorischen Zellen führt. Letztere entstehen, wenn das Antigen von einer dendritischen Zelle in einen mesenterialen Lymphknoten transportiert und dort über MHCII-Moleküle den T-Zellen präsentiert wird. Die spezifische Interaktion eben dieser dendritischen Zellen mit den naiven T-Zellen im Lymphknoten führt dann zur Entstehung der T-regulatorischen Zellen. Diese wandern zurück in die Schleimhaut und werden dort zusätzlich von anderen residenten dendritischen Zellen zum zweiten Mal aktiviert. Die so entstandenen T-regulatorischen Zellen setzen Zytokine wie IL-10 und TGF-beta frei. Diese Zytokine unterdrücken die Entwicklung von Th1- und Th2-Zellen, welche beide für das Auslösen einer humoralen und zellulären Immunantwort notwendig sind. Die Anwesenheit der T-regulatorischen Zellen macht demnach eine Immunantwort, die durch Nahrungsmittel ausgelöst werden könnte, unmöglich, und führt so zu einer anhaltenden Toleranz⁵.

Hypothese 2

Es gibt noch eine zweite Hypothese, wie die orale Toleranz entstehen könnte. Voraussetzung für das Auslösen einer erfolgreichen Immunantwort gegen Fremdanigene ist die Aktivierung dendritischer Zellen, die ihrerseits nach Aktivierung und Wanderung in den Lymphknoten naive T-Zellen aktivieren und so eine Antikörperantwort erzeugen können. Während der Neugeborenenzeit ist die Anzahl der nicht-aktivierten, unreifen dendritischen Zellen im Verhältnis zu den naiven T-Zellen deutlich höher als im Erwachsenenalter: Circa 100 unreife dendritische Zellen kommen auf eine naive T-Zelle. Unter diesen Bedingungen ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei Exposition

mit einem Fremdanigen – zum Beispiel aus der Nahrung – eine Immunantwort entsteht, sehr gering. Im Verlauf des Lernprozesses des Immunsystems kehrt sich das genannte Verhältnis in 0,1 unreife dendritische Zellen zu einer naiven T-Zelle um. Nun wird die Wahrscheinlichkeit einer Immunantwort deutlich größer. In der Phase, wo das Verhältnis unreifer dendritischer Zellen zu naiven T-Zellen 100 zu 1 ist, kann die orale Toleranz entstehen, weil eine Aktivierung der Immunantwort selten stattfindet⁶.

Diese Beobachtungen helfen bei den Überlegungen, zu welchem Zeitpunkt präventive Maßnahmen zum Schutz des Immunsystems – zum Beispiel vor Allergien – besonders sinnvoll sind, etwa durch Probiotika. Epidemiologische Studien haben bereits gezeigt, dass Bauernkinder von einer Exposition gegenüber im Stallstaub befindlichen Faktoren und harmlosen Bakterien profitieren, vor allem im ersten Lebensjahr. Gerade in dieser Zeit scheint es möglich, das Immunsystem durch äußere Faktoren zu modellieren, hin zu einer Toleranz gegenüber Allergenen.

Wirkung der spezifischen Immuntherapie

Heutzutage meint man, dass die Gabe von hohen Dosen Allergenen wie bei der spezifischen Immuntherapie (SIT) immunologisch zu zweierlei Effekten führt:

- Induktion von blockierenden Antikörpern
 - Induktion von T-regulatorischen Zellen^{7,8}.
- Jede erfolgreiche Immuntherapie geht mit der Erhöhung von Allergen-spezifischen IgG-, insbesondere IgG4-Antikörpern einher. In dieser Fraktion von IgG4-Antikörpern finden sich blockierende Faktoren, die die Bindung von IgE-Allergen-Komplexen an B-Zellen unterdrücken können. Diese Blockade ver-

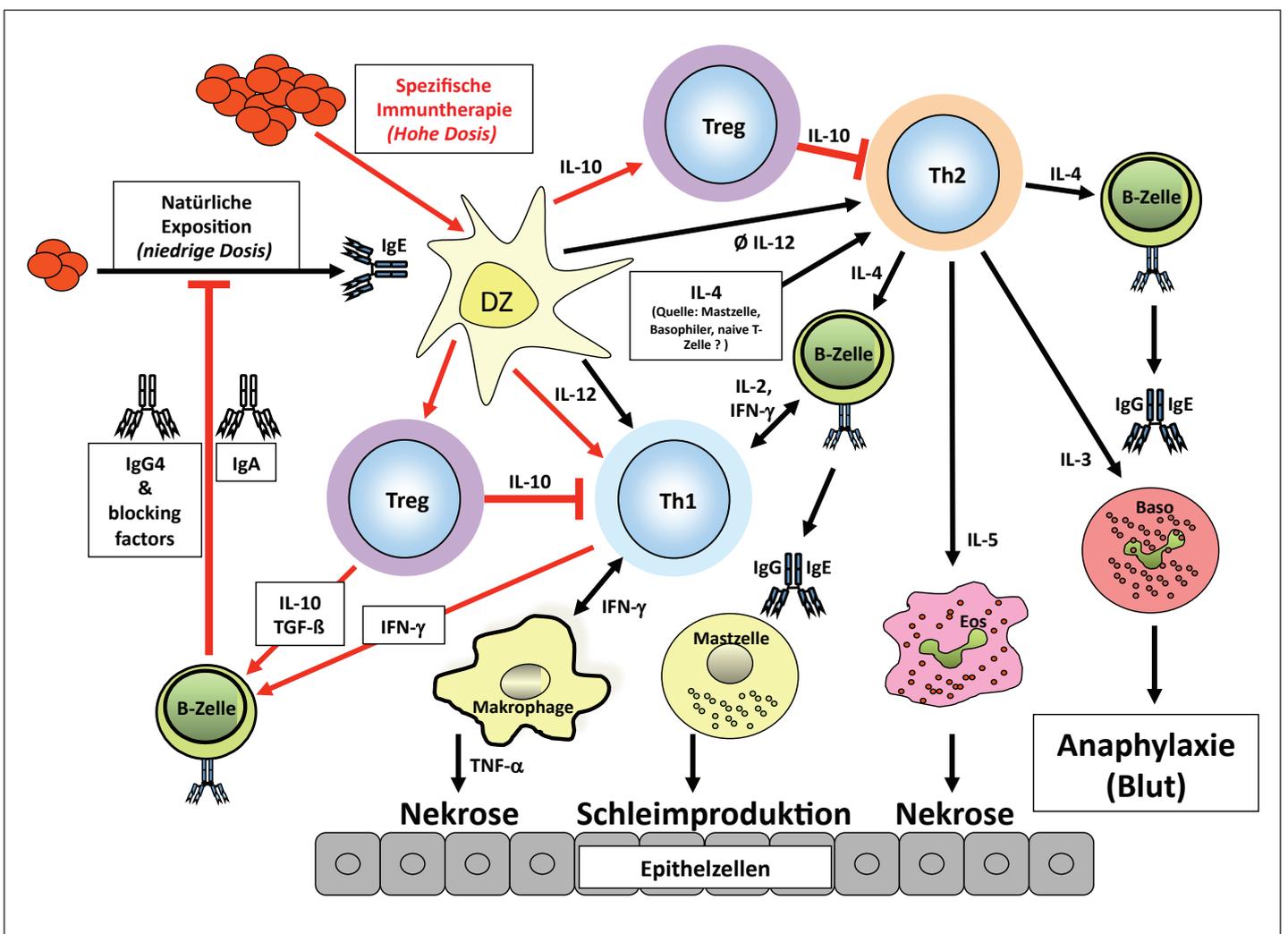


Abb. 3: Zusammenfassung des komplexen Wechselspiels der Immunzellen, die für die allergische Atemwegsinfektion verantwortlich sind. Eine zentrale Bedeutung hat hier die Th2-Helferzelle, die IL-4 und IL-5 sezerniert. IL-4 führt zur Produktion von IgE-Antikörpern, welche an Mastzellen binden und diese dadurch für den Kontakt mit Allergenen sensibilisieren. IL-5 führt zur Proliferation und Anlockung von eosinophilen Granulozyten. Dies geht einher mit Schleimproduktion und letztendlich mit der Nekrose des Atemwegsepithels. Durch die SIT werden einerseits blockierende IgG4- und IgA-Antikörper gebildet, die die Neuproduktion von allergenspezifischem IgE drosseln können. Andererseits werden regulatorische T-Zellen (Treg) aktiviert. Diese unterdrücken wiederum die Aktivität der Th1- und Th2-Zellen durch die durch Freisetzung von IL-10 und entziehen damit der allergischen Inflammation ihre Grundlage.

2!
Wege
gegen Akne!¹⁻⁴

1. schnelle Wirkung
2. langfristiger Therapieerfolg



Stark gegen Papeln, Pusteln und Komedonen durch zwei sich ergänzende Wirkansätze¹⁻⁴

1. Schnelle antientzündliche/antimikrobielle Wirkung
2. Langfristige ursachenbezogene Wirkung gegen neue Akne-Läsionen

Mehr Informationen unter www.galderma.de

Epiduo®

GALDERMA
committed to the future
of dermatology



1. Fachinformation Epiduo® 0,1%/2,5% Gel. 2. Pariser DM et al. J Drugs Dermatol. 2007; 6: 899-905. 3. Shroot B, Michel S. J Am Acad Dermatol. 1997; 36: 96-103. 4. Gollnick H et al. Br J Dermatol. 2009; 161: 1180-1189.

Epiduo® 0,1% / 2,5% Gel. Zusammensetzung: 1 g Gel enthält: Adapalen 1 mg (0,1%), Benzoylperoxid 25 mg (2,5%). Sonstige Bestandteile: Natriumedetat (Ph. Eur.), Docusat-Natrium, Glycerol, Poloxamer 124, Propylenglycol, Simulgel 600PHA (Copolymer aus Acrylamid und Natriumacryloyldimethyltaurat, Heptamethylnonan, Polysorbat 80, Sorbitanooleat), Gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Topische Behandlung der *Acne vulgaris* bei Vorliegen von Komedonen, Papeln und Pusteln. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Epiduo kann am Verabreichungsort folgende Nebenwirkungen hervorrufen: Häufig (≥ 1/100 bis <1/10): trockene Haut, irritative Kontaktdermatitis, Hautreizung, Brennen, Erythem, Abschuppung der Haut. Gelegentlich (≥ 1/1000 bis ≤1/100): Juckreiz und Sonnenbrand. Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar): allergische Kontaktdermatitis, Schwellungen des Gesichts, Schmerzen der Haut (stechender Schmerz), Ödem des Augenlids, Enge im Rachen. Hautreizungen, die nach dem Auftragen von Epiduo auftreten, sind im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt; Anzeichen lokaler Unverträglichkeit und deren Symptome (Erythem, Trockenheit, Schuppung, Brennen und Schmerzen der Haut (stechender Schmerz)) treten vor allem in der ersten Woche in Erscheinung und bilden sich anschließend spontan zurück. **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:** Enthält Propylenglycol, das Hautreizungen hervorrufen kann. Packungsbeilage beachten. Für weitere Hinweise siehe Fachinformation und Packungsbeilage. **Verschreibungspflichtig.** Galderma Lab. GmbH, D-40474 Düsseldorf. **Zusätzliche Angaben für AUT:** Verschreibungspflichtig/ Apothekenpflichtig: Rezept- und apothekenpflichtig. Galderma International, La Défense Cedex, Frankreich. Vertrieb in Österreich: AB-Consult, A-1120 Wien.

hindert eine sekundäre Aktivierung der B-Zellen und damit die neuerliche Produktion von IgE-Antikörpern. Letztere vermitteln vor allem durch Bindung an Mastzellen die pathologische Immunantwort bei einer Allergie. Neben den blockierenden Faktoren entstehen bei kontinuierlicher SIT auch T-regulatorische Zellen, die ihrerseits, wie oben beschrieben, die entzündliche T-Zellantwort in der Schleimhaut der Nase, der Bronchien oder des Darmes unterdrücken.

Spezifische Immuntherapie bei Kindern

Kinder erhalten in der Regel frühestens ab dem vierten bis fünften Lebensjahr eine SIT, zumal erst dann die allergische Rhinitis und das allergische Asthma einsetzen. Die oben genannten Entwicklungszeiten des kindlichen Immunsystems haben deutlich gemacht, dass ein fünfjähriges Kind immunologisch-funktionell bereits wie ein erwachsener Mensch reagieren kann. Bei der sekundären Toleranzinduktion, zum Beispiel durch eine SIT, reagieren Kinder immunologisch eher etwas intensiver, aber funktionell vergleichbar mit Erwachsenen. Interessanterweise haben eigene Untersuchungen bei Kindern, die eine sublinguale Immuntherapie (SLIT) erhalten haben, gezeigt, dass Kinder im Alter von vier bis sechs Jahren auch schon Faktoren gegen Allergene entwickeln können, wenn sie ohne SLIT nur in der Saison gegenüber den Allergenen exponiert werden⁹. Das bedeutet, dass die Vier- bis Sechsjährigen auch schon auf niedrigere Dosen an natürlich aufgenommenem Allergen immunologisch im Sinne einer Toleranzinduktion reagieren können. Daraus könnte man schließen, dass die niedrige Dosis an Allergenen relativ zur Frequenz der Immunzellen eher hoch ist, weil die

Kinder eben absolut im Vergleich zum Erwachsenen weniger Immunzellen aufweisen. Ob diese Beobachtung konsistent ist, muss noch in anderen Studien gezeigt werden.

Fazit

Kinder weisen direkt nach der Geburt ausreichend immunologische Zellen in allen wichtigen Kompartimenten auf. Diese müssen aber zunächst durch Antigenexposition im Sinne eines Lernprozesses funktionell aktiviert werden. Ein Kind erreicht etwa im fünften Lebensjahr funktionell die immunologischen Fähigkeiten eines Erwachsenen. Primäre immunologische Toleranz gegen orale Antigene entsteht im frühen Kindesalter und ist bei Erwachsenen nur schwer zu induzieren. Bei der sekundären Toleranzinduktion wie bei der SIT verhalten sich Kinder ab dem fünften Lebensjahr funktionell vergleichbar mit Erwachsenen, reagieren aber sensibler auf Antigene/Allergene, vermutlich wegen der relativ gesehen geringeren Zahl an Immunzellen im Vergleich zu Erwachsenen.

Literatur

1. Holt PG. Fetal and Neonatal Immunology and the Mucosal Immune System. In: Cantani A, ed. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Springer Verlag GmbH, ORT 2007; p. 221-268.
2. Belz GT, Nutt SL. Transcriptional programming of the dendritic cell network. *Nature Reviews Immunology* 2012;12:101-113.
3. Tschernig T, de Vries VC, Debertin AS et al. Density of dendritic cells in the human tracheal mucosa is age dependent and site specific. *Thorax* 2006; 61:986-991.
4. Klein Klouwenberg P, Bont L. Neonatal and Infantile Immune Responses to Encapsulated Bacteria and Conjugate Vaccines. *Clinical and Developmental Immunology* 2008;628963:1-10.
5. Hadis U, Wahl B, Schulz O et al. Intestinal Tolerance Requires Gut Homing and Expansion of FoxP3(+) Regulatory T Cells in the Lamina Propria. *Immunity* 2011;34:237-246.
6. Ridge JP, Fuchs EJ, Matzinger P. Neonatal tolerance revisited: Turning on newborn T cells with dendritic cells. *Science* 1996;271:1723-1726.
7. Passalacqua G, Durham SR. Allergic rhinitis and its impact on asthma update: Allergen immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119:881-891.
8. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2007;119:780-789.
9. Bufe A, Henmar H, Gronager P et al. Grass allergen tablet immunotherapy in children induces IgG(4) antibody and IgE-blocking responses similar to those seen in adults. *Allergy* 2009; 64:358.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Albrecht Bufe
Experimentelle Pneumologie – RUB
Bergmannsheil – Klinische Forschung XU19
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
E-Mail: albrecht.bufe@rub.de