

# Fetoneonatale Infektiologie

Bearbeitet von  
Gerhard Jorch, Dirk Schlüter

1. Auflage 2017. Buch inkl. Online-Nutzung. 248 S. Hardcover  
ISBN 978 3 13 174891 1  
Format (B x L): 19,5 x 27 cm

[Weitere Fachgebiete > Medizin > Klinische und Innere Medizin > Pädiatrie,  
Neonatologie](#)

Zu [Inhalts-](#) und [Sachverzeichnis](#)

schnell und portofrei erhältlich bei

  
DIE FACHBUCHHANDLUNG

Die Online-Fachbuchhandlung [beck-shop.de](http://beck-shop.de) ist spezialisiert auf Fachbücher, insbesondere Recht, Steuern und Wirtschaft. Im Sortiment finden Sie alle Medien (Bücher, Zeitschriften, CDs, eBooks, etc.) aller Verlage. Ergänzt wird das Programm durch Services wie Neuerscheinungsdienst oder Zusammenstellungen von Büchern zu Sonderpreisen. Der Shop führt mehr als 8 Millionen Produkte.

IL-12, nötig. Kleinkinder mit NK-Defizienz haben ein erhöhtes Risiko, an einer Herpes-simplex-Infektion zu sterben.

## Literatur

- [10] Baker, V, Godwin E, Norman B et al. Cytokine-associated neutrophil extracellular traps and antinuclear antibodies in Plasmodium falciparum infected children under six years of age. *Malaria Journal* 2008; 7: 41
- [11] Clark SR, Ma AC, Tavener SA et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13: 463
- [12] Gieseler S, Brunner-Weinzierl MC. Kinder zeigen erhöhtes Infektionsrisiko unter Intensivtherapie. *Deutscher Ärzte-Verlag* 2012; 3: 64–67
- [13] Hibbert J, Burgner D, Currie A et al. Phagocytosis of neonatal pathogens by peripheral blood neutrophils and monocytes from newborn preterm and term infants. *Pediatric Research* 2013; 74: 503–510
- [14] Kollmann TR, Goriely S, O Levy et al. Innate Immune function by TOLL-like receptors: Distinct responses in newborns and the elderly Immunity. *Immunity* 2012; 37: 771–783
- [15] Ma AC, Allen-Vercoe E, Chakrabarti S et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat Med* 2007; 13: 463–469
- [16] Strunk T, Burgner D, Charles A et al. Responsiveness of human monocytes to the commensal bacterium Staphylococcus epidermidis develops late in gestation. *Pediatr Res* 2012; 7: 210–218
- [17] Yan SR, Qing G, Byers DM et al. Role of MYD88 in in diminished tumor necrosis alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide. *Infect Immun* 2004; 72: 1223–1229
- [18] Yost CC, Cody MJ, Harris ES et al. Impaired neutrophil extracellular trap (NET) formation: a novel innate immune deficiency of human neonates. *Blood* 2009; 113: 6419–6427

## 2.3 Adaptives Immunsystem

M. C. Brunner-Weinzierl

Schafft es die angeborene, unspezifische Immunantwort nicht, Pathogene zu beseitigen, wird das adaptive Immunsystem aktiviert. Es ist allerdings erst innerhalb von einigen Tagen reaktionsfähig. Das adaptive Immunsystem zeichnet sich durch Spezifität und Gedächtnisantworten aus, d. h., dass es bei erneutem Kontakt mit demselben Erreger sehr schnell, stark und spezifisch reagiert und abwehrt – meist ohne spürbare klinische Symptome. Die Herausforderung an das fetale und neonatale Immunsystem ist hierbei, fremde von eigenen Strukturen zu unterscheiden, um unerwünschten, Organismus bedrohlichen Immunantworten vorzubeugen, aber auch Bakterien, Viren und Pilze abzuwehren, die es geschafft haben, in den Organismus einzudringen (► Abb. 2.4). Das adaptive Immunsystem kann 4 Klassen von Pathogenen abwehren:

- extrazelluläre Bakterien, Pilze und Parasiten,
- intrazelluläre Bakterien und Parasiten,
- (intrazelluläre) Viren und
- (extrazelluläre) Würmer.

Unterschiedliche Lebensweisen der Pathogene benötigen unterschiedliche Mechanismen des adaptiven Immunsystems, um sie zu erkennen und zu eliminieren.

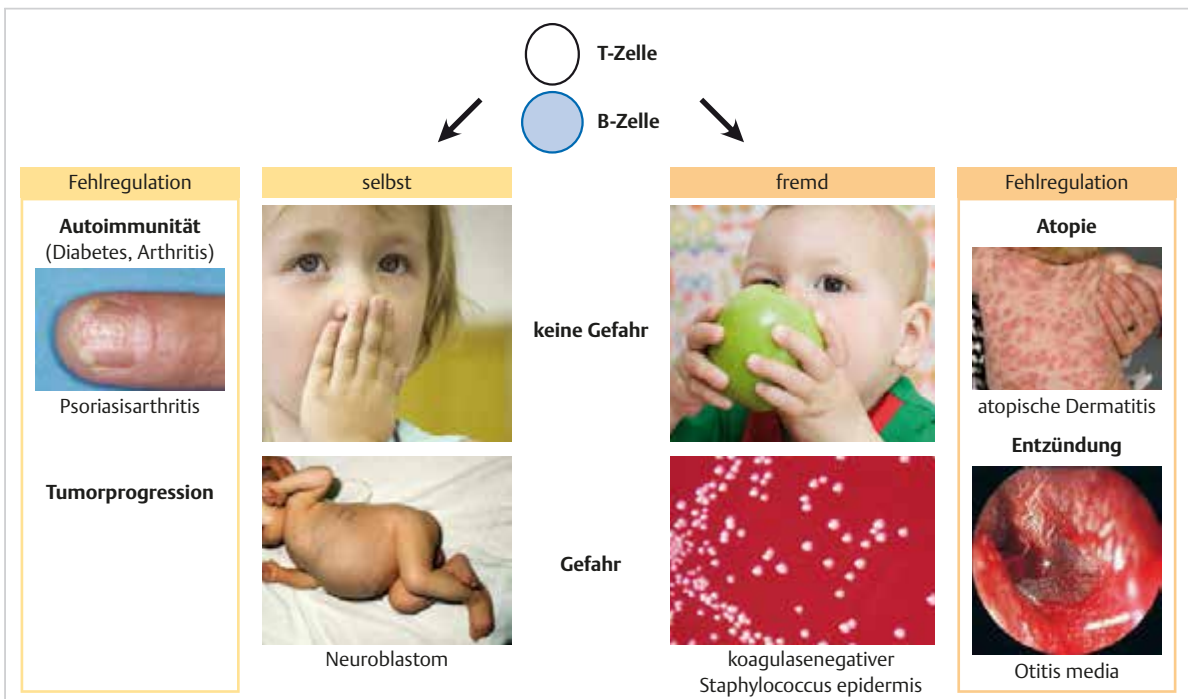
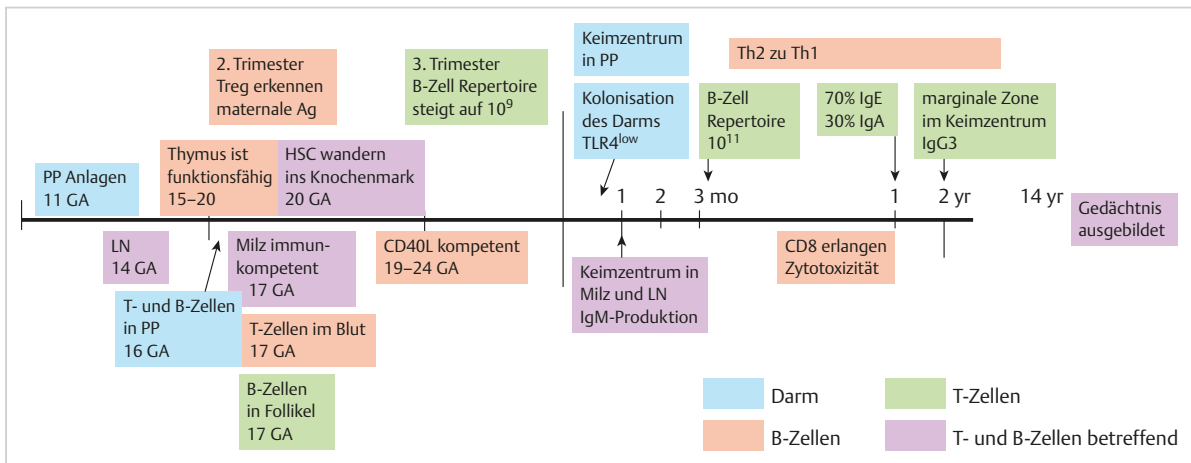


Abb. 2.4 Das Immunsystem lernt angemessen zu reagieren. Der Lernprozess beginnt bereits im Uterus. T- und B-Zellen lernen, zwischen körpereigenen und fremden Strukturen zu unterscheiden. Zudem müssen sie noch erkennen, wenn bei körpereigenen und fremden Strukturen „Gefahr“ für den Körper droht und eine Abwehrreaktion benötigt wird. (Quelle Atopie: Häflicher S et al. Psoriasis im Kindes- und Jugendalter. *Pädiatrie up2date* 2016; 11: 315–335.)



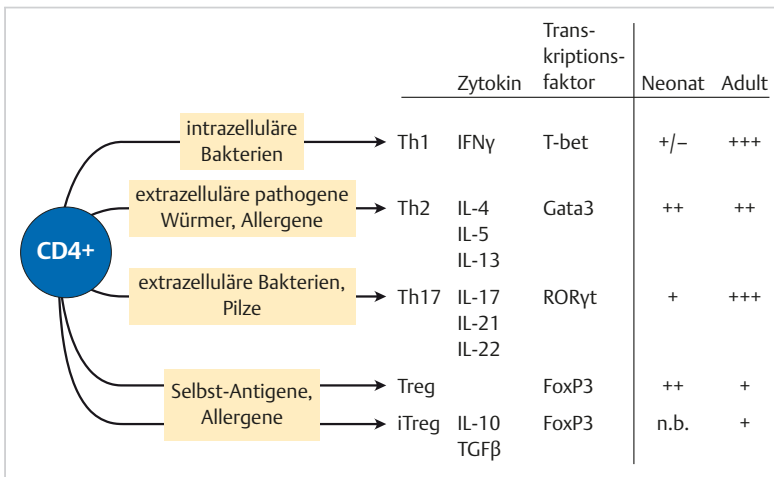
**Abb. 2.5 Zeitstrahl wichtiger Ereignisse in der Ontogenese des adaptiven Immunsystems.** Bereits am Ende des 1. Trimesters sind Anlagen von lymphoiden Organen zu detektieren. Thymus, Milz und LN werden im 2. Trimester immunkompetent. Das B-Zell-Repertoire wird bis 3 Monate nach Geburt ausgebildet. Postnatal bilden sich Keimzentren und damit B-Zellantworten aus. Kompetenz, IgG3 Antikörper gegen Polysaccharide zu bilden, wird erst mit dem 2. Lebensjahr erreicht. Der Schutz durch das Immunsystem ist erst bis zur Pubertät komplett und erst dann dem eines Erwachsenen annähernd gleich. Angaben vor Geburt in Kästen als GA (Zeitachse skaliert die 3 Trimester), nach Geburt in mo, dann in yrs wie angegeben.

Zum Zeitpunkt der Geburt werden alle Vorläuferzellen der Immunzellen gebildet (► Abb. 2.5). Der Thymus des Fötus ist ab der 18. GA-Woche immunkompetent. Die sekundären lymphoiden Organe wie Milz, Lymphknoten und Peyer's Patches werden in utero gebildet und können ab der 12. GA-Woche dargestellt werden [22]. Im Unterschied zum Immunsystem eines Erwachsenen liegen Zellen bis Monate nach der Geburt jedoch in einem als unreif bezeichneten Zustand vor (Bsp. dendritische Zellen) und fast alle Effektoren in quantitativ kleinen Mengen (Komplementsystem, T-Zellen). Aus der Sicht der Evolution ist anzunehmen, dass dieser unreife Zustand der Komponenten des Immunsystems während der ersten Lebensmonate vorliegt, da es so für den Organismus am günstigsten ist. Denn mit dieser Zurückhaltung geht der Organismus ein beträchtliches Risiko ein, bei Provokation des Organismus durch Pathogene nicht ausreichend zu reagieren (► Abb. 2.4). Denkbar wäre, dass sich das Immunsystem gegen die Überflutung des Neugeborenen mit sehr vielen unbekanntem Antigenen durch Zurückhaltung schützt, um nicht langangelegte Immunantworten mit Gedächtnisbildung zu initiieren, die später den Organismus schädigen könnten. Hierzu könnte man Autoimmunität gegen körpereigene Antigene zählen, die zu Arthritis oder Diabetes führen können oder Immunantworten, die gegen ungefährliche Nahrungsmittel und Umweltantigene wie Pollen gerichtet sind, die zu einem lebenslangen Leidensweg von atopischen Pathologien (atopischer Marsch) führen können. Des Weiteren treten Entzündung und Gewebsschädigung häufig bei Immunabwehrreaktionen als Begleiterscheinung auf, insbesondere bei nicht optimal an das Pathogen angepassten Immunantworten. Da Entzündungen nur mit Beteiligung

von löslichen (humoralen) und/oder zellulären Bestandteilen des Immunsystems auftreten, könnte es für den Fötus und das Neugeborene oft von Vorteil sein, diese Faktoren nur beschränkt bereitzustellen. Darüber hinaus sind Fetus und Neugeborenes auch durch die mütterliche Leihimmunität partiell vor Infektionen geschützt.

### 2.3.1 T-Zellen

Lymphozyten unterteilen sich in 2 Hauptgruppen, den B-Zellen, die nach ihrer Aktivierung in Plasmazellen differenzieren und Antikörper, sog. Immunglobuline (Ig), sezernieren und den T-Zellen. Die T-Zellen bestehen aus 2 Untergruppen, die CD8 + T-Zellen, die nach ihrer Aktivierung zu zytotoxischen T-Zellen differenzieren und Zielzellen lysieren können und den CD4 + T-Zellen, die nach ihrer Aktivierung zu Zellen differenzieren, die andere Zellen instruieren, wie B-Zellen, dendritische Zellen und Makrophagen. Zu dieser Gruppe gehören auch regulatorische T-Zellen (Treg), die unerwünschte T-Zellantworten abschalten können. Die erwähnten T-Zellen tragen alle einen T-Zell-Rezeptor (TZR) mit  $\alpha/\beta$ -Ketten. Es gibt weitere T-Zellen, deren TZR aus  $\gamma/\delta$  Ketten gebildet wird. Sie haben ein begrenztes Repertoire und ihre Funktion ist nicht ganz verstanden. Da diese Zellen bei Mäusen auch neonatal noch stark vertreten sind, sind Mausmodelle für die Erforschung des fetalen und neonatalen Immunsystems oft nicht übertragbar auf die humane Situation. B-Lymphozyten erkennen extrazelluläre Parasiten in Körperflüssigkeiten wie Plasma, wo viele Bakterien zu finden sind. T-Lymphozyten können hingegen extrazelluläre, aber auch intrazelluläre Pathogene erkennen, wie z. B. Viren. Sie erkennen hierbei von der Zelle prozessierte Teile



**Abb. 2.6 Differenzierung von T-Zellen.** Antigenunerfahrene T-Zellen, die aus dem Thymus in die Peripherie gelangen, erlangen nach Stimulation durch Pathogene, aber auch durch Autoantigene oder Allergene unterschiedliche Effektorfunktionen. Zur Vereinfachung sind Th9- und Tfh-Zellen nicht gelistet, Letztere geben B-Zell-Hilfe in den Keimzentren. Neonaten können alle Th-Zellen ausbilden, allerdings meist wesentlich schwächer als Erwachsene. Toleranzinduktion und Th2-Antworten werden beim Fötus und Neonaten bevorzugt gebildet.

des Pathogens, die ihnen auf MHC (Major Histocompatibility Complex)-Molekülen präsentiert werden (MHC-Restriktion). Es gibt 2 Arten von MHC-Molekülen, MHC I und MHC II. Bei allen Wirbeltieren wird von MHC gesprochen, beim Menschen wird gerne die Bezeichnung HLA (Human Leucocyte System) verwendet. Auch hier gibt es 2 Klassen, Klasse I verwendet HLA-A, -B und -C, Klasse II HLA-DR, -DP und -DQ, wobei die Buchstaben den Genort des HLA-Isotyps kennzeichnen. Danach folgen ein Sternchen und eine Nummer, die die Antigenvariante des Haplotyps beschreibt, z. B. HLA-B\*27. HLA-Klasse-I-Moleküle binden Peptide, die aus dem Zytosol generiert wurden, z. B. virale Proteine. HLA-Klasse-II-Moleküle binden Peptide aus intrazellulären Vesikeln. Diese enthalten hauptsächlich extrazelluläre Antigene, können aber in dem Spezialfall, wenn in ihren Vesikeln Bakterien leben, auch deren Proteine präsentieren.

Lymphozyten haben solange keine Funktion, bis sie aktiviert werden. Die Aktivierung erfolgt über Antigenerkennung, im Idealfall Erkennung pathogener Strukturen, durch den TZR bei T-Zellen und durch den B-Zellrezeptor (BZR) bei B-Zellen. Als Antigene werden Peptide bezeichnet, an die Antikörper, die BZR oder die TZR binden können. Antigene sind meistens Peptide, können auch Kohlehydrate oder Lipide sein. Für die Erkennung durch den TZR ist eine Bindung an ein MHC-, bzw. HLA-beim Menschen, Molekül auf APZ nötig. Jede T- und B-Zelle trägt nur TZRn, bzw. BZRn einer Spezifität. Da es beim Erwachsenen jeweils bis zu  $> 10^{11}$  T- und B-Zellen mit unterschiedlichen Spezifitäten gibt, können sie gegen so gut wie alle fremden Antigene reagieren. Neben dem antigenspezifischen Signal des TZR oder BZR wird ein antigenunspezifisches Signal zur Aktivierung, Proliferation und Differenzierung zu ihrer speziellen Effektorfunktion benötigt. Dies erfolgt über kostimulatorische Moleküle. Das primäre kostimulatorische Molekül auf T-Zellen ist CD28. Kostimulation ist ein wichtiger Kontrollpunkt, um keine unerwünschten Immunantworten einzuleiten. Für die Aktivierungsschwelle der Lymphozyten als auch ihrer

Differenzierung kommt ein 3. Signal zum Tragen, das über lösliche Moleküle ausgelöst wird, den Zytokinen. Die Differenzierung der Lymphozyten zu bestimmten Effektorfunktionen erfolgt über die Stärke der Stimulation (Menge und Affinität des Antigens zum TZR oder BZR), dem Typus des Pathogens und der Zusammensetzung des Zytokinmilieus.

Antigenunerfahrene (naive) T-Zellen differenzieren nach Antigenkontakt in der Peripherie in reife T-Helfer-(Th)-Zellen mit spezifischen Funktionen (► Abb. 2.6). Die Subpopulationen Th1 und Th17 sezernieren die charakteristischen Zytokine IFN $\gamma$  und IL-17, wodurch Makrophagen, zytotoxische CD8+ T-Zellen und Neutrophile aktiviert werden, die der zellulären Immunantwort zuarbeiten. Th2-Zellen produzieren u. a. das Masterzytokin IL-4, das B-Zellen stimuliert, die zentrale Schaltstelle der humoralen Immunantwort. Die T-Zellen passen ihre Immunantwort an das Pathogen an (Fig. 2.3.B). So lösen zellulärbasierte Pathogene wie Viren, intrazelluläre Bakterien und Tumore, eine Differenzierung von antigenunerfahrenen CD4-Zellen zu Th1-Zellen aus. Th1-Zellen zeichnen sich durch Expression des Mastertranskriptionsfaktors T-bet aus und durch die Produktion von IFN $\gamma$ . Extrazelluläre Pathogene, u. a. Würmer und Allergene, lösen hingegen Th2-Antworten aus, die durch Expression des Mastertranskriptionsfaktors Gata3 und die Sekretion der Schlüsselzytokine IL-4, IL-5 und IL-13 gekennzeichnet sind. Allergien werden in der 1. Phase in 1. Linie durch Th2-Zellen vermittelt. Pilze hingegen lösen eine Differenzierung von Th17-Zellen aus, die den Transkriptionsfaktor ROR $\gamma$  exprimieren und IL-17A und IL-17F sezernieren. Th-17-Zellen wurden bei Autoimmunerkrankungen am Entzündungsherd nachgewiesen, z. B. bei rheumatoider Arthritis im betroffenen Gelenk [33]. CD8-T-Zellen und CD4-Th-Zellen können zu Gedächtniszellen werden, die in ihrer Effektorfunktion unterschiedlich stabil festgelegt sind. Möglicherweise spielt es eine Rolle, zu welchem Zeitpunkt ihrer primären Differenzierung sie in den Gedächtnispool rekrutiert werden [43]. Als besonders effek-

tive T-Gedächtniszellen werden diejenigen angesehen, die nach Antigenerkennung sowohl Effektorzytokine (z. B. IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) sezernieren, als auch Zytokine, die die Expansion von Lymphozyten stimulieren (z. B. IL-2).

T-Zellen werden durch regulatorische T-Zellen moduliert, um Autoimmunität oder Beschädigung körpereigener Gewebe zu verhindern. Es gibt natürliche Treg-Zellen, die im Thymus instruiert werden. Ihre Generierung benötigt den Forkhead/winged-Helix-Transkriptionsfaktor Foxp3, über den sie auch im differenzierten Zustand identifiziert werden können. Um supprimierend wirken zu können, müssen sie den Oberflächenrezeptor CTLA-4 exprimieren. Die induzierbaren Tregs (iTreg) werden in der Peripherie induziert. Die iTreg supprimieren T-Zellaktivierung von Th-Zellen, indem sie TGF- $\beta$  oder IL-10 sezernieren. IL-10 ist ein potentes antiinflammatorisches Zytokin, das sowohl die angeborene als auch die adaptive Immunantwort moduliert.

### 2.3.2 B-Zellen

Treffen B-Zellen in den Lymphknoten mit follikulären Th-Zellen (Tfh) zusammen, die ihr präsentiertes Antigen erkennen, werden sie aktiviert. Einige der so aktivierten B-Zellen wandern in Lymphfollikel ein und bilden Keimzentren, in denen die Affinitätsreifung und der Klassenwechsel der B-Zellen stattfinden. Durch Affinitätsreifung wird die Spezifität zum Antigen erhöht. Nach der Aktivierung können B-Zellen über Plasmablasten zu Plasmazellen differenzieren, das sind B-Zellen, die Antikörper sezernieren. Während Plasmablasten noch über Teilungsfähigkeit verfügen, können Plasmazellen sich nicht mehr teilen. Plasmazellen können kurzlebig sein, oder auch langlebig und ins Knochenmark einwandern, wo sie von Stromazellen Überlebenssignale erhalten und über lange Zeit Antikörper sezernieren können. Aus aktivierten B-Zellen differenzieren auch B-Gedächtniszellen, die erst nach erneutem Antigenkontakt Antikörper produzieren, d. h. zu Plasmazellen werden. Dies führt zu einer stärkeren Immunantwort als bei primärem Antigenkontakt. Werden B-Zellen von T-Zell-unabhängigen Antigenen aktiviert, nehmen sie nicht an einer Keimzentrumsreaktion teil, weshalb sie lediglich zu Plasmazellen reifen, die ausschließlich IgM (s. u.) produzieren können und keine Gedächtniszellen bilden.

Antikörper sind die sezernierte Form des BZR, die sich nur in einer kurzen Proteinsequenz in der C-Region der konstanten Region unterscheiden, ihre Spezifität ist identisch. Sie werden im Modell gerne als Y dargestellt, das aus 2 leichten und 2 schweren Ketten gebildet wird, die durch Disulfidbrücken zusammengehalten werden. Antikörper erkennen auf dem Antigen einen kleinen Bereich, der als Epitop bezeichnet wird. Antikörper verschiedener Spezifität zeigen in bestimmten Aminosäuresequenzen Unterschiede. Diese Region wird als variable Region bezeichnet. Die konstante Region zeigt nur geringe Unter-

schiede. Antikörper schützen den Organismus auf mehrere Weisen vor Pathogenen. Binden die Antikörper einfach an das Pathogen oder sein Toxin, sodass es, wie im Falle eines Virus, nicht mehr in die Körperzellen eindringen kann, spricht man von Neutralisation. Ohne Eindringen in eine Zelle kann sich der Virus nicht vermehren. Von Opsonisierung spricht man, wenn Antikörper das Pathogen oder den Fremdstoff umhüllen, sodass es Phagozyten ermöglicht, die konstante Region der Antikörper zu erkennen und das Pathogen aufzunehmen, zu opsonisieren. Dies ist insbesondere wichtig für Pathogene, die nicht direkt von Phagozyten erkannt werden können. Weiterhin können Antikörper das Komplementsystem aktivieren. Das Komplementsystem ist eine Kaskade sich aktivierender Proteine, die dann u. a. Poren in Pathogene einbauen, sodass diese zerstört werden. Das Komplementsystem ist auch Bestandteil des angeborenen Immunsystems, denn es kann direkt von Pathogenen aktiviert werden (s. Kap. 2.2). Seine Hauptfunktion ist jedoch, wie bei Antikörpern, Pathogene zu ummanteln, damit sie von Phagozyten erkannt und aufgenommen werden.

Die von Th-Zellen sezernierten Zytokine beeinflussen u. a. den Klassenwechsel von Antikörpern. Als Klassenwechsel (Switch) bezeichnet man den Isotypwechsel eines von B-Zellen produzierten Antikörpers. Es gibt 5 Isotypen der Antikörper: IgM, IgD, IgG, IgE und IgA. IgG können in die Subklassen IgG1, IgG2, IgG3 und IgG4, die IgA Antikörper in IgA1 und IgA2 eingeteilt werden. Beim Klassenwechsel wird in der VDJ-Sequenz des Genlokus zu einer anderen C-Region gewechselt (immer nur Downstream möglich). Das Zytokin IFN $\gamma$  bewirkt einen Klassenwechsel zu IgG3, IL-4 zu IgG4 und IgE. Dies ermöglicht den Antikörpern, an unterschiedliche, bestimmte Fc-Rezeptoren zu binden, denn unterschiedliche Immunantworten benötigen unterschiedliche Zielzellen. IgE-Antikörper können z. B. an die Fc-Rezeptoren der Mastzellen binden und bei ihrer Kreuzvernetzung durch Antigenbindung in diesen eine Histamin Sekretion auslösen, einem für Allergien bekannten zentralen Vorgang. IgA Antikörper wirken in 1. Linie neutralisierend, wo Komplement und Neutrophile kaum vorhanden sind, wie in der Mukosa. Im Dickdarm wird vor allem IgA2 bereitgestellt, da es resistenter als IgA1 gegen den Abbau durch Bakterien ist. Generell finden sich bestimmte Antikörper-Isotypen in bestimmten Körperregionen und unterscheiden sich in ihren Effektorfunktionen. Letztendlich werden aber alle von Antikörpern erkannten Pathogene von Phagozyten aufgenommen, zerstört und aus dem Körper entfernt. Bei diesem Zusammenspiel sind lediglich die Antikörper spezifisch gegen das Pathogen gerichtet, sie markieren für das Komplementsystem und die Phagozyten Pathogene, sodass sie als Fremdstoff erkannt werden.

Reife, antigenunerfahrene (naive) B-Zellen exprimieren auf ihrer Oberfläche die Antikörper IgM und IgD. Nach der Aktivierung der B-Zelle durch Antigenerkennung verschwindet die Ko-Expression von IgD nach und nach. Nun

kann der Klassenwechsel zu z.B. IgG stattfinden. Da der Klassenwechsel mit Deletion von DNA-Sequenzen einhergeht, kann er nur in eine Richtung (Downstream) erfolgen und ist irreversibel.

### 2.3.3 Fetoneonatale T-Zellen

Das adaptive Immunsystem wird bereits während der fetalen Phase weitgehend gebildet. So wird das zelluläre Immunsystem bereits zum Ende des 1. Trimesters ausgebildet. Hämatopoetische Stammzellen (HCS) wandern in die fetale Leber und das Knochenmark (zusammengefasst in [48]). Im Knochenmark stellen sie eine Langzeit-Hämatopoese sicher. Sowohl Vorläuferzellen aus der fetalen Leber als auch aus dem Knochenmark besiedeln den Thymus im Embryo. Kinder, die am WHIM-Syndrom leiden, haben einen Defekt in der Wanderung der Zellen vom Knochenmark in den Thymus. Dies wird durch eine Mutation im Gen für CXCR4 verursacht. Die Interaktion des Chemokins CXCL12 an seinen Rezeptor CXCR4 ist gestört, sodass die HCS nicht in den Thymus einwandern können. Die WHIM-Patienten leiden dadurch an einer Neutropenie, da die Zellen im Knochenmark verbleiben und Hypogammaglobulinemia, da die Organisation der Keimzentren fehlerhaft ist, sodass die normalerweise hier stattfindende Instruktion von B-Zellen zur Produktion von spezifischen Antikörpern nicht stattfindet. Diese Kinder leiden an wiederkehrenden bakteriellen Infektionen.

Es können bereits in der 7. GA des Embryos T-Zell-Vorläufer im Dottersack und der Leber anhand der Marker CD7 und CD45 detektiert werden. Nach in vitro-Stimulation exprimieren diese Zellen sogar typische Marker reifer  $\alpha\beta$ -T-Zellen. Die  $\gamma\delta$ -T-Zellen werden in der Leber (GA-Woche 6–9) anhand ihres rearrangierten  $\delta$ -Lokus identifiziert (zusammengefasst in [32]). Der Thymus ist erst ab der 15.–20. GA-Woche komplett funktionsfähig, um nun die Reifung von T-Zellen zu vermitteln [28]. Ab der 18. GA-Woche werden zunehmend CD4 und CD8 T-Zellen im Blut detektierbar, welche die sekundär lymphoiden Organe besiedeln [34]. Sie exprimieren CD1, CD10, CD38 und CD45RA, die typischerweise von naiven T-Zellen exprimiert werden. Das Repertoire von  $\gamma\delta$ -T-Zellen in Thymus und Darm ist zunächst gleich, überlappt aber im 2. Trimester zusehend weniger; hingegen ist das Repertoire in der Leber immer unterschiedlich zum Thymus [47]. Dies spricht dafür, dass  $\gamma\delta$ -T-Zellen unabhängig voneinander in Leber und Thymus reifen. In der fetalen Leber sind in GA-Wochen 20–22 von den CD3+ Zellen 2/3  $\alpha\beta$ + und 1/3  $\gamma\delta$ + T-Zellen. Bei Kindern, die an einem Di-George-Syndrom leiden und eine Deletion von 22q11.2 haben, sind Gene der Organogenese des Thymus betroffen, die dadurch defekt ist. Die Kinder leiden an einer starken T-Zell-Defizienz mit daraus resultierender hoher Infektionsanfälligkeit. Da die Krankheit erst im Embryo erworben wird, ist sie zwar angeboren, wird aber nur selten vererbt.

Nach dem 1. Trimester der Schwangerschaft können bereits antigenpräsentierende Zellen sowie T- und B-Zellen im Fötus nachgewiesen werden. T- und B-Zellen haben ein polyklonales Repertoire an TZR oder BZR [25]. Ab der 18. GA-Woche haben die mesenterischen Lymphknoten einen hohen Anteil an T-Zellen und wenig B-Zellen. Die fetale Milz hat hingegen gleiche Anteile an T-, B- und Monozyten [45]. Da die T-Zellen ab der GA 18–24 die Oberflächenrezeptoren CD3, CD4, CD8, CD2 im gleichen Maße wie Erwachsene tragen, wird die Milz ab der 18. GA-Woche als immunkompetent angesehen, Lymphknoten jedoch nicht. Interessanterweise war die Antwort der T-Zellen auf allogene Stimulation wesentlich stärker als bei T-Zellen Erwachsener, was bedeutet, dass bei gleicher T-Zellzahl mehr T-Zellen reagieren oder gleich viele stärker. Die Daten wurden so erklärt, dass das fetale TZR Repertoire in seiner Diversität limitiert ist [32], [45].

Die wichtigste Eigenschaft des adaptiven Immunsystems ist die Gedächtnisbildung, die sich durch eine schnelle Wiedererkennung mit hoher Spezifität bereits bekämpfter Pathogene auszeichnet. Da die T-Zellen naiv aus dem Thymus und die B-Zellen naiv aus dem Knochenmark in die Peripherie kommen, und im Normalfall keinen Kontakt mit pathogenen Strukturen hatten, fehlen dem fetalen und neonatalen Immunsystem T- und B-Gedächtniszellen fast ganz [34]. Sie werden erst postnatal nach und nach gebildet. Das immunologische Gedächtnis ist erst bis zum 14. Lebensjahr ausreichend gebildet (► Abb. 2.5). Die fehlenden Gedächtniszellen tragen entscheidend zu einer erhöhten Infektionsgefahr bei Neonaten und Kleinkindern bei.

T-Zellen können bereits im Fötus aktiviert werden. Generell können neonatale T-Zellen alle Faktoren exprimieren, die für eine Aktivierung nötig sind. Meist sind nur die Ausprägungsstärken unterschiedlich [26]. Einer der ersten molekularen Vorgänge, mit dem T-Zellen nach TZR Stimulation reagieren, ist ein  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom, der ab Geburt reduziert ist [42]. Für eine Aktivierung der T-Zelle wird die Translokation von NFAT und NF $\kappa$ B in den Nukleus benötigt, damit der IL-2 Promoter IL-2 Expression vermittelt. Beide Faktoren können von neonatalen Zellen gemacht werden, allerdings nach Geburt geringer als bei T-Zellen von Erwachsenen, was wiederum über eine Reduktion des  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstroms erklärt werden kann [42]. So produzieren sie dann auch fast kein IL-2 nach Aktivierung und kaum IL-4, IFN $\gamma$  und IL-10 (siehe auch ► Abb. 2.6). Eine intrinsische Anlage liegt vor, dass neonatale T-Zellen in den ersten Lebensjahren spontan Th2-Antworten generieren [30] (s. Kap. 2.4). Weiterhin produzieren CD4+ T-Zellen von Früh- und Reifgeborenen im Gegensatz zum Erwachsenen wesentlich häufiger IL-8 nach Antigen-Exposition bzw. Infektion [24].

T-Zellen können unter bestimmten Umständen, wie der transplazentaren Ausbreitung von Pathogenen, bereits im Fötus aktiviert werden. Neugeborene, die von Hepatitis-C-Virus (HCV)-infizierten Müttern geboren wur-

den, zeigten reduzierte Anzahl an CD4- und CD8-T-Zellen und reduzierte HLA-DR-Expression auf Treg-Zellen [19]. Es konnte keine spezifische T-Zell- oder Antikörperantwort gegen HCV-Antigene bei Exponierten detektiert werden. Nach polyklonaler Stimulation reagierten sie dann aber mit einer stärkeren IFN $\gamma$ -Antwort als T-Zellen von nichtexponierten Kindern. Dies zeigt, dass das fetale Immunsystem wahrscheinlich mit dem HCV in Berührung kam. Die Ergebnisse deuten auf eine Suppression der Immunantwort hin, die durch eine gesteigerte IFN $\gamma$ -Antwort gegenreguliert wird. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Kinder von helmintheninfizierten Müttern bereits so stark mit Zytokin-Antwort auf Antigene im Nabelschnurblut reagieren wie die Mütter [36]. Die Nabelschnurblut-Lymphozyten generierten auch, wie die Mütter, hauptsächlich Th 1-Antworten. In diesem Fall wurde weder eine neonatal-typische Th 2-Antwort induziert, noch Toleranz. Auch bei schistosomeninfizierten Müttern konnten bei den Kindern adaptive Immunantworten ermittelt werden: Die Kinder reagierten kurz nach Geburt positiv auf einen Hauttest, die Lymphozyten proliferierten gegen Schistosomen-Antigene und es wurden hohe Titer an schistosomenspezifischen IgE-Antikörpern im Serum der Kinder detektiert [44], [41].

**Merke****M!**

Das immunologische Gedächtnis ist erst bis zum 14. Lebensjahr ausreichend gebildet.

Unter welchen Umständen Föten mit einer Aktivierung und unter welchen Umständen mit einer Suppression der Immunantwort auf Pathogene reagieren, ist nicht bekannt.

Werden Treg-Zellen in *in vitro* Kulturen von fetalen Lymphknoten zellen depletiert, proliferieren die fetalen T-Zellen spontan, adulte T-Zellen jedoch nicht [37]. Es wird angenommen, dass dies auf eine erhöhte Anzahl autoreaktiver T-Zellen im Fötus zurückzuführen ist, die durch Treg Zellen kontrolliert werden. Diese erhöhte Präsenz von autoreaktiven T-Zellen in der Peripherie wird im reifen Immunsystem über zentrale Toleranz verhindert, so dass autoreaktive T-Zellen bereits im Thymus identifiziert werden und sterben. Die zentrale Toleranz des Thymus ist im fetalen, sich noch entwickelnden Thymus vermutlich noch nicht im vollen Umfang funktionsfähig, unerwünschte Antworten werden aber durch Treg Zellen in der Peripherie kontrolliert.

Präferenziell reagieren fetale T-Zellen auf Stimulation mit Toleranzinduktion [29]. So tolerieren fetale T-Zellen maternale Antigene. In Lymphknoten von Föten des 2. Trimesters der Schwangerschaft konnten Treg-Zellen nachgewiesen werden, die maternale Antigene erkennen [38]. Sie konnten bis zum 17. Lebensjahr nachgewiesen werden. Der Kontakt kommt zustande, da einige maternale

Zellen durch die Plazenta in den Fötus migrieren können und in ihm sogar über Dekaden u. a. in den Lymphknoten persistieren ohne depletiert zu werden. Da die instruierten, fetalen Treg Zellen auch gegen Zellen unbeteiligter Personen tolerant waren, wird angenommen, dass die fetal generierten Treg Zellen die Funktion haben könnten, Immunantworten gegen den eigenen Körper zu unterdrücken. Dieser Mechanismus der Toleranz könnte für die Akzeptanz von Transplantaten genutzt werden. Allerdings unterdrückten die Treg-Zellen in einigen Probanden auch Vakzinierungen in der Kindheit.

Treg-Zellen sind im Fötus häufiger als beim Erwachsenen. So ist in der GA-Woche 25 der Anteil der CD4-T-Zellen ca. 12%, beim Erwachsenen nur 5%. Bei Föten und Neonaten differenzieren aus fetalen Leber-HSPCs (Haematopoetic stem-progenitor Cells) CD4 T-Zellen, die präferenziell Tregs werden, bei Erwachsenen differenzieren aus ihren HCPCs CD4-T-Zellen mit potenzieller Effektorfunktion [39]. Deshalb reagieren T-Zellen des Föten meist mit Toleranzinduktion und die des Erwachsenen mit Reaktivität. Beide Differenzierungsmöglichkeiten laufen beim Kind parallel ab. Sobald sich die Hämatopoese auf das Knochenmark umstellt, werden die Treg-Zellen beim Fötus und Neonaten weniger, gleichen sich den Mengen von Erwachsenen an. Im Thymus bleibt die Häufigkeit der CD4 + CD25<sup>high</sup>-Treg-Zellen während der gesamten Gestationszeit gleich (8–12% der CD4 einfach-positiven Thymozyten) [21], [23].

Die im Fötus gebildeten Treg-Zellen sind ausschlaggebend, wie das Immunsystem später auf erste Umwelteinflüsse reagiert [31]. Eine reduzierte Anzahl der Treg-Zellen bei Geburt korreliert mit erhöhter Inzidenz für atopische Dermatitis und erhöhter Sensibilisierung für Essens-Allergene im 1. Lebensjahr. Eine reduzierte Anzahl der Treg-Zellen im Nabelschnurblut korrelierte mit männlichem Geschlecht, Exposition von Tabakrauch oder Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft, Atopie der Eltern, wobei maternaler Heuschnupfen am meisten Einfluss hatte. Dies spricht dafür, dass ein sehr aktives Immunsystem der Mutter während der Schwangerschaft (anhand der Zytokinproduzenten aus dem Blut ermittelt) reduzierend auf die Treg-Anzahl im Nabelschnurblut wirkt. Ob fetale Tregs Gedächtniszellen ausbilden, die auf lange Zeit Schutz bieten können, ist nicht bekannt.

Zum Zeitpunkt der Geburt ist die Anzahl der T-Zellen hoch und steigt während des 1. Lebensjahres weiter an [46], [48]. Bis zum Schulalter reduziert sich die Anzahl der T-Zellen auf die eines Erwachsenen. Ihre Funktionen sind allerdings schlecht ausgebildet, wie eine sehr geringe Produktion von IL-2, die für Expansion einer T-Zellpopulation grundlegend ist. Typischerweise produzieren neonatale T Zellen spontan ein nichtglykosyliertes IL4 [30] (s. Kap. 2.4).

### 2.3.4 Fetoneonatale B-Zellen

T-Zellen sind bereits in der 14. GA-Woche im Lymphknoten präsent. B-Zellen akkumulieren dort etwas später, ab der 17. GA-Woche, dicht gepackt mit folliculären dendritischen Zellen in den Follikeln. Nach der Geburt findet ein stetiger Einstrom von T- und B-Zellen in lymphoide Gewebe statt [48]. Mukosaassoziierte lymphoide Gewebe im Darm, der Nasenschleimhaut und den Tränenkanälen werden erst nach der Geburt besiedelt. Der Vorgang benötigt eine Stimulation durch Bakterien [22].

B-Zellen werden in Keimzentren aktiviert. Das sind Strukturen in den sekundären lymphoiden Organen (Milz, Lymphknoten), die eine optimale T-B-Interaktion zur Aktivierung von B-Zellen gewährleisten. Follikuläre Th-Zellen (T<sub>fh</sub>) geben in den Keimzentren B-Zellhilfe. Die Keimzentren können erst 1 Monat postnatal gebildet werden. Eine Besonderheit ist, dass die marginale Zone der Keimzentren erst bis zum 2. Lebensjahr komplett ausgebildet wird [48]. In der marginalen Zone des Keimzentrums werden T-zellunabhängig B-Zellen instruiert, z. B. gegen Polysaccharide. Die Beobachtung, dass Kleinkinder nur geringe Mengen Antikörper gegen bekapselte Bakterien bilden können, könnte durch die besondere Struktur der Keimzentren bei Kleinkindern erklärt werden. Zu den bekapselten Bakterien zählen u. a. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Neisseria meningitidis*.

Die Diversität der Antikörper steigt im letzten Trimester der Schwangerschaft auf  $10^9$  an. Die von Erwachsenen bekannte Diversität von mindestens  $10^{11}$  der Antikörperspezifitäten wird erst nach 5 Monaten erreicht (bei Reifgeborenen 2 Monate pränatal und 3 Monate postnatal). Interessanterweise ist dieser Prozess zellintrinsic angelegt, er wird nicht durch Geburt oder Infektionen beschleunigt. Dies bedeutet für Frühgeborene, dass sie postnatal eine längere Zeitspanne als Reifgeborene benötigen, um auf eine gleiche Anzahl von unterschiedlichen Spezifitäten ihrer Antikörper zurückgreifen zu können. Um Infektionen gut abzuwehren, sind sie deshalb länger auf Schutz durch maternale Antikörper und Antikörpern aus der Muttermilch angewiesen (s. Kap. 2.1).

Die B-Zellen eines Neugeborenen sind zu 95% naiv. Die Antikörperantworten sind bei Kindern im Vergleich zum Erwachsenen wesentlich schwächer. Im Neugeborenen findet sich nach Antigenkontakt vor allem IgM, das von naiven B-Zellen, die noch keinen Klassenwechsel machen konnten, produziert wird [40]. Dies spricht dafür, dass in utero kaum Antigenkontakt besteht. Bis zum Ende des 1. Lebensjahres haben die IgG Titer etwa 70% eines Erwachsenen erreicht, die IgA erst 30%. Erwachsenenwerte werden erst mit 10–15 Jahren erreicht.

Postnatal werden nur geringe Mengen an IgE detektiert [32]. Mit exogenem IL-4 können sie jedoch IgE produzieren. Demnach liegt der Grund der niedrigen IgE Produktion eher bei der geringen T-Zellhilfe und vermindertem

IL-4 in der Umgebung. Ein wichtiger Kontrollpunkt für den Klassenwechsel zu IgE ist die CD40/CD40L-Interaktion von B-Zellen mit T-Zellen. T-Zellen können ab der 19.–28. GA-Woche CD40L ausreichend auf ihrer Oberfläche exprimieren, allerdings sinkt das Expressionspotential bis zur Geburt wieder ab. Antigen-spezifische IgE<sup>+</sup>B-Zellen können bereits im Fötus aktiviert werden. So wurden im Nabelschnurblut von Neugeborenen helmintheninfizierter Mütter, nicht von gesunden Müttern, spezifische IgE Antikörper detektiert und die mononukleären Zellen aus ihrem Nabelschnurblut reagierten spontan auf Parasiten mit einer polyklonalen IgE-Antwort [32].

### 2.3.5 Immunsystem des Darms

Die Anlagen von Peyer's Patches (PP) können ab der 11. GA-Woche mit Aggregaten von CD4<sup>+</sup>-HLA-DR<sup>+</sup>-Zellen detektiert werden [35]. Ab der 16. GA-Woche erscheinen T- und B-Zellen in den PP, auch erste CD8<sup>+</sup>-T-Zellen, und PP-residente B-Zellen exprimieren nun IgM und IgD. 90% der T-Zellen sind CD4<sup>+</sup>. In der 18.–20. GA-Woche bilden sich T- und B-Zell Regionen aus. Keimzentren bilden sich erst nach der Geburt bis 4 Wochen postnatal. Bis zur 30. GA-Woche werden etwa 60 PP gebildet, bis zur Pubertät etwa 200–260. In der Lamina Propria (LP) können ab der 14. GA-Woche B-Zellen detektiert werden [35]. Im Fötus bestehen die Lymphozyten hier zu 50% aus CD4<sup>+</sup>-T-Zellen, der Rest setzt sich auch CD8<sup>+</sup>-, CD4-CD8- und CD8 $\alpha$ +T-Zellen zusammen. Fetal gibt es in der LP erst wenige (ca. 4%)  $\gamma\delta$ -T-Zellen, die überwiegenden T-Zellen haben einen  $\alpha\beta$ -TZR. Die T-Zellen reifen schnell nach Geburt. Im Fötus ist das Repertoire noch polyklonal, entwickelt sich während der Kindheit zum oligoklonalen Repertoire, wie es für Erwachsene typisch ist. Es wird angenommen, dass die in der Kindheit erworbene Repertoire-restriktion durch wenige dominante  $\gamma\delta$ -T-Zell-Klone erzeugt wird, die für kommensale Bakterien spezifisch sind.

Mit Geburt beginnt die Besiedelung des Darms mit kommensalen Bakterien, typischerweise *Escherichia coli* und *Streptococcus*-Species [48]. Im Neonaten wird die Besiedelung durch TLR4-Regulation kontrolliert. Trotzdem stellt die Durchlässigkeit der Mukosa des neonatalen Darms für Makromoleküle und funktionelle Lymphozyten sicher ein Infektionsrisiko zur Übertragung von z. B. vertikaler und durch Muttermilch übertragener HIV-Infektion dar. Das unreife Immunsystem scheint nun den Vorteil zu bringen, dass das HIV, das antigenerfahrene T-Zellen attackiert, nicht genügend Zielzellen vorfindet, die es zur Vermehrung benötigt. Aufgrund dieser Annahme und nach erfolgreicher Behandlung eines HIV-infizierten Neugeborenen in den USA durch unmittelbar nach Geburt begonnene HIV-Therapie, wird diese Behandlungsstrategie in einer groß angelegten Studie getestet [27]. Die HIV-Therapie wird dabei bereits < 30 h postnatal begonnen.



## Literatur

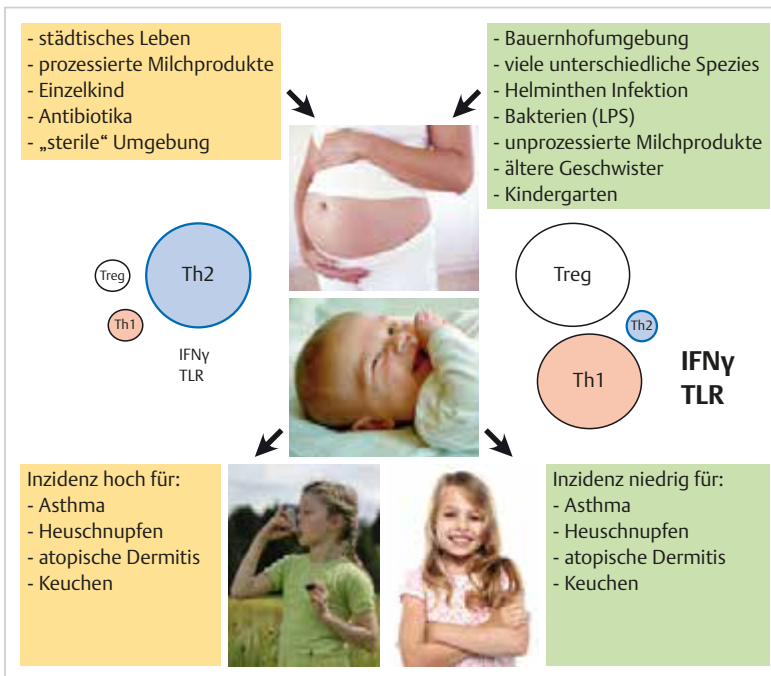
- 2
- [19] Babik JM, Cohan D, Monto A, Hartigan-O'Connor DJ et al. The Human Fetal Immune Response to Hepatitis C Virus Exposure in Utero. *JID* 2011; 203: 196–206
- [20] Bauer M, Borte M, Herberth G et al. LINA study group. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012; 67: 380–389
- [21] Cupedo T, Blom B, Nagasawa M. Development and activation of regulatory T cells in the human fetus. *Eur J Immunol* 2005; 35: 383–390
- [22] Cupedo T. Human lymph node development: an inflammatory interaction. *Immunol Lett* 2011; 138: 4–6
- [23] Darrasse-Jeze G, Catala M, Klatzmann D et al. Ontogeny of CD4+CD25+regulatory/suppressor T cells in human fetuses. *Blood* 2005; 105: 4715–4721
- [24] Gibbons D, Carr R, Costeloe K, et al. Interleukin-8 (CXCL8) production is a signatory T cell effector function of human newborn infants; *Nat Med* 2014
- [25] Gardaret L, Chalumeau N, C Douay et al. The Umbilical Cord Blood  $\alpha\beta$  T-Cell Repertoire: Characteristics of a Polyclonal and Naive but Completely Formed Repertoire. *Blood* 1998; 91: 340–346
- [26] Härtel C, Adam N, Müller-Steinhardt M et al. Cytokine responses correlate differentially with age in infancy and early childhood. *Clin Exp Immunol* 2005; 142: 446–453
- [27] Hayden EC. Bid to cure HIV ramps up. *Nature* 2013; 498: 417–418
- [28] Haynes BF, LP Hale. The human thymus. A chimeric organ comprises of central and peripheral lymphoid components. *Immunol Res* 1998; 18: 175–192
- [29] Hebel K, MC Brunner-Weinzierl, Jorch G et al. Das neonatale Immunsystem – modulation by regulatory T-cells and CTLA-4. *Laboratoriumsmedizin* 2013; 37: 123–129
- [30] Hebel K, Arens C, Braun-Dullaues RC et al. CD4+T cells from human neonates and infants are poised spontaneously to run a non-classical IL-4 program. *J Immunol* 2014; 192: 5160–5170
- [31] Hinz D, Bauer M, Röder S et al. Cord blood Tregs with stable FOXP3 expression are influenced by prenatal environment and associated with atopic dermatitis at the age of one year. *Allergy* 2012; 67: 380–389.
- [32] Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy* 2000; 55: 688–697
- [33] Körmendy D, Bröker BM, Brunner-Weinzierl MC et al. Impact of the CTLA-4/CD28 axis on the processes of joint inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 81–87
- [34] Lucivero G, Cagnazzo G, D'Addario V et al. Ontogeny of human lymphocytes. Two-color fluorescence analysis of circulating lymphocyte subsets in fetuses in the second trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6: 101–106
- [35] Maheshwari A, Zemlin M. Ontogeny of intestinal immune system. *Immunol Infec* 2006; 2: 18–26
- [36] Malhotra I, Elson L, Kazura JW et al. In Utero Exposure to Helminth and Mycobacterial Antigens Generates Cytokine Responses Similar to That Observed in Adults. *J Clin Invest* 1997; 99: 1759–1766
- [37] Michaëlsson J, McCune JM, Mold JE et al. Regulation of T Cell Responses in the Developing Human Fetus. *J Immunol* 2006; 1076: 5741–5748
- [38] Mold JE, Burt TD, Busch MP, et al. Maternal Alloantigens Promote the Development of Tolerogenic Fetal Regulatory T Cells in Utero. *Science* 2008; 322: 1562–1565
- [39] Mold JE, Burt TD, Galkina SA et al. *Science* 2010; 330: 1695–1699
- [40] Morbach H, Eichhorn EM, Girschick HJ et al. Reference values for B cell populations from infancy to adulthood. *Clin Exp Immunol* 2010; 162: 271–279
- [41] Novato-Silva E, Colley DG, Gazzinelli G. Immune responses during human schistosomiasis mansoni. XVIII. Immunologic status of pregnant women and their neonates. *Scand J Immunol* 1992; 35: 429–437
- [42] Schmiedebeg K, Krause H, Röhl FW et al. T cells of infants are mature, but hyporeactive due to limited Ca<sup>2+</sup> influx. *PLoS One*. 2016; 11: e0166633
- [43] Seder RA, Darrah PA, Roederer M. T-cell quality in memory and protection: implications for vaccine design. *Nat Rev Immunol* 2008; 8: 247–258
- [44] Tachon P, Borojevic R. Mother-child relation in human schistosomiasis mansoni: skin test and cord blood reactivity to schistosomal antigens. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1978; 72: 605–609
- [45] von Hoegen P, Hrowka JF, Sarin S. Deficiency in T cell responses of accessory cells. *Immunol Cell Biol* 1995; 73: 353–361
- [46] Walker JC, Antonius TA, Gemen EF et al. Development of lymphocyte subpopulations in preterm infants. *Scand J Immunol* 2011; 73: 53–58
- [47] Wucherpfenning KW, Hafler DA, Liao YJ et al. Human fetal liver  $\gamma/\delta$  T cells predominantly use unusual rearrangements of the T cell receptor  $\delta$  and  $\gamma$  loci expressed on both CD4+CD8- and CD4-CD8- $\gamma/\delta$  T cells. *J Exp Med* 1993; 177: 425–432
- [48] Ygberg S, Nilsson A. The developing immune system – from foetus to toddler. *Acta Paediatrica* 2011; 101: 120–127

## 2.4 Hygienehypothese

M. C. Brunner-Weinzierl

In industrialisierten Ländern erhöhten sich die Inzidenz allergischer und Autoimmunerkrankungen. Dies wird auf einen modernen Lebensstil zurückgeführt, insbesondere auf eine verbesserte Hygiene und verringerte Belastung durch Bakterien, Viren und Pilze. Aus epidemiologischen Studien geht hervor, dass eine inverse Korrelation von Heuschnupfen, atopischem und nichtatopischem Asthma sowie der Belastung mit Mikroben, Haustierbesitz, Familiengröße und Infektionen besteht [52]. Die Tiere auf dem Bauernhof sind hierbei wichtig, wobei die Effektivität des Schutzes mit Zunahme verschiedener Spezies steigt. Die daraus abgeleitete Hygienehypothese besagt, dass frühe Provokationen durch Mikroben, das sich entwickelnde Immunsystem prägt, sodass es angemessen reagiert. Unter angemessenen Reaktionen des Immunsystems versteht man, dass eine Immunantwort verstärkt gegen Mikroben gerichtet ist, nicht aber gegen harmlose Umweltantigene oder den eigenen Körper. Der Zeitpunkt der Prägung ist dabei entscheidend. Die stärksten Effekte der Umwelt auf das Immunsystem des Kindes korrelieren mit in utero Exposition und den ersten Lebensjahren (► Abb. 2.7).

Es wird mittels der epidemischen Studien zur Bauernhofumgebung und dem Immunsystem des Kindes deutlich, dass das Immunsystem bereits pränatal auf Stimuli reagiert, da eine Bauernhof-Exposition der Mutter während der Schwangerschaft einen starken Einfluss auf die Immunantwort des Kindes nach seiner Geburt hat [52]. Die Prägung des Immunsystems beginnt demnach bereits in utero. Da der Fötus im 2. Trimester der Schwangerschaft seine Immunkompetenz aufbaut, kann die Prägung in diesem Zeitraum beginnen (Kap. 2.3), wahrscheinlich ist aber insbesondere das 3. Trimester ausschlaggebend. Die Umgebung wirkt sich hier nicht nur auf das angeborene, sondern auch auf das adaptive Immunsystem aus. Wie der Schutz, nicht gegen harmlose Umweltantigene zu reagieren, gebildet wird, ist nur zum Teil verstanden. Das angeborene Immunsystem reagiert u. a. mithilfe der



**Abb. 2.7 Hygienehypothese.** Die Umgebung während der Schwangerschaft der Mutter und der ersten Lebensjahre prägen das Immunsystem des Kindes. Während ein städtisches Leben die Inzidenz für Asthma und Allergien erhöht, reduziert sich die Inzidenz bei einem Leben auf dem Bauernhof. Die Umgebung bewirkt, dass sich bestimmte T-Zell-Populationen mit unterschiedlichen Effektorfunktionen bilden, die später dann unterschiedliche Immunreaktionen vermitteln, wenn eine Allergen-Exposition stattfindet. Bei Kindern aus sterileren Umgebungen führt dies häufiger zu Allergien.

TLR-Rezeptoren, die ausschließlich pathogene Strukturen erkennen (s. Kap. 2.2). So haben Schulkinder höhere mRNA von TLR2, TLR4 und CD14 im peripheren Blut, wenn die Mutter in Ställen arbeitete. Die erworbene Immunantwort reagiert ebenfalls, was anhand der CD4-T-Zellantworten verfolgt werden kann (► Abb. 2.4). Ein altersabhängiges molekulares Programm kommt bei der Th-Differenzierung zusätzlich zum Tragen, insbesondere im Fötus, Neonaten und Kindern bis zum 3. Lebensjahr [49]. So induzieren Neonaten spontane Th2-Antworten, außer sie bekommen Signale, dass es sich um eine bakterielle Stimulation handelt. Th1-Zytokinantworten sind nach Geburt reduziert, wenn T-Zellen aus dem Nabelschnurblut von Kindern, deren Mütter nicht mit Bauernhoftieren und Gräsern exponiert waren, stimuliert werden.

Werden Vorrichtungen getroffen, die Konfrontation des Organismus mit pathogenen Bakterien zu verhindern, steigt die Inzidenz für Asthma und Allergien [50], [53]. Antibiotika werden bei klinischer Indikation gegeben, um pathogene Bakterien im Organismus zu reduzieren. Werden Antibiotika in den ersten 6 Lebensmonaten verabreicht, steigt die Inzidenz für Asthma und Allergie mit 6 Jahren [50]. Milch wird zur Reduktion von Pathogenen pasteurisiert. Der Verzehr von unprozessierter Milch und ihren Produkten während der Schwangerschaft bewirkte einen Schutz vor späterer Allergie- und Asthmaentwicklung und korreliert mit erhöhten IFN $\gamma$  und TNF $\alpha$ -Antworten des Kindes [53].

Ein zusätzlich regulierter Mechanismus des Kindes stellt die Induktion von Tregs (s. Kap. 2.3) dar, die bei Infektionen mit Bakterien oder Helminthen gebildet werden und sowohl allergische Antworten als auch Asthma verhindern können. In epidemiologischen Studien wurde gezeigt, dass Tregs des Kindes effektiver sind, wenn die Mutter im Stall gearbeitet hatte [54]. Die Exposition mit nichtprozessierter Milch führt zu einer erhöhten Anzahl von Treg-Zellen mit 4 Jahren, die wiederum mit verminderter Inzidenz von Asthma und Allergie korrelierte [51].

## Literatur

- [49] Hebel K, Arens C, Braun-Dullaeus RC et al. CD4+T cells from human neonates and infants are poised spontaneously to run a non-classical IL-4 program. *J Immunol* 2014; 192: 5 160–5 170
- [50] Kari R, Belanger K, Bracken MB et al. Antibiotic Exposure by 6 Months and Asthma and Allergy at 6 Years: Findings in a Cohort of 1,401 US Children *Am J Epidemiol* 2011; 173: 310–318
- [51] Lluís A, Casaca VI, Dalphin JC et al. The Protection against Allergy: Study in Rural Environments Study Group. Increased regulatory T-cell numbers are associated with farm milk exposure and lower atopic sensitization and asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 28. pii: S 0091–6 749(13)01 050–6
- [52] Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat reviews* 2010; 10: 861–868
- [53] Pfeffler PI, Blümer N, Braun-Fahrlander C et al. PASTURE Study Group. Cord blood cytokines are modulated by maternal farming activities and consumption of farm dairy products during pregnancy: the PASTURE Study. *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 125: 108–15.e1–3
- [54] Schaub et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J. Allergy Clin Immunol* 2009; 123, 774–782 e5