

## Onchozerkose

sich um eine torpide Erkrankung handelt. Durch Verklebungen der Irisrückfläche mit der Linsenvorderfläche kann die Iridozyklitis auch zu einer völligen Unterbrechung der Kammerwasserzirkulation führen und so einen akuten Glaukomanfall auslösen.

Nach einigen Wochen verschwinden die Mikrofilarien aus den vorderen Augenabschnitten. Eine Zeitlang sind am Boden der Vorderkammer nur noch abgestorbene Mikrofilarien in Form eines Pseudohypopyons vorhanden. Das gilt auch für die unbehandelt gebliebene Onchozerkose.

Nach mehr oder weniger langer Zeit kommt es zu einer Irisatrophie, die sich in einer Pupillarsaumatrophy oder einer Pigmentblattatrophie dokumentiert. Die Linse ist eigentlich nie direkt betroffen; es kann sich aber als Folge einer langdauernden Iridozyklitis eine *Cataracta complicata* bilden. Statistiken besagen zwar, daß sich bei onchozerkose-infizierten Menschen die senile Katarakt eher ausbildet; der Beweis für die Kausalität steht noch aus.

Pathologische Veränderungen der hinteren Augenabschnitte sind häufig und eigentlich immer beiderseits im gleichen Stadium. Sie können, müssen aber nicht mit Veränderungen der vorderen Augenabschnitte assoziiert sein.

Am Fundus können verschiedene Krankheitsbilder vorhanden sein; auf die markantesten soll eingegangen werden. Erstes Zeichen ist eine zarte Schleierbildung um die retinalen Arterien im Sinne einer Periarteriitis. Das Netzhautparenchym ist noch nicht betroffen, der Visus also noch voll. Mikrofilarien lassen sich so gut wie nie nachweisen. Man nimmt an, daß es sich um eine uveale Antigen-Antikörperreaktion handelt.

In weiter fortgeschrittenen Stadien kommt es zu einer Atrophie der

Netz-Aderhaut und somit zum typischen Bild einer Chorioretinitis, dem sogenannten Ridley'schen Fundus (Abbildung 6).

Im Endstadium besteht der Augenhintergrund praktisch nur noch aus Narben, Gefäße und photosensible Elemente sind nicht mehr vorhanden, die Augen sind erblindet.

Nicht befriedigend geklärt ist die Ursache der isolierten Optikusatrophie, an der ein erheblicher Prozentsatz der Patienten erblindet. Auch hier wird eine isolierte Antikörper-Antigen-Reaktion angenommen.

Ähnlich dürfte es sich auch mit der Retinopathie *punctata albescens onchocercotica* verhalten, die auftreten kann, wenn die Patienten behandelt worden sind. Es handelt sich dabei um kleine fleckförmige Degenerationsherde der Netzhaut.

### Diagnostik

Zunächst wird jeder Patient nach seiner topographischen Herkunft befragt. Die Gebiete, in denen die Onchozerkose gehäuft vorkommt, sind bekannt. Einen Hinweis kann auch das weiße Blutbild geben. An Onchozerkose infizierte Patienten haben eine Eosinophilie, die 80 Prozent erreichen kann. Sie ist allerdings auch bei anderen Infektionen mit Nematoden (*Ankylostoma*, *Ascaris*, *Loa-Loa* und *Wuchereria bancrofti*) vorhanden. Ebenso unzuverlässig ist der „Mazotti“-Test. 0,1 Gramm „Notézine“ lösen bei Infektionen mit Nematoden heftige allergische Reaktionen aus.

Die direkten Proben bestehen im Nachweis von *Onchocerca volvulus* in Form von Adulten oder Mikrofilarien. Nur diese Proben sind stichhaltig.

Mikrofilarien werden in Hautsnips nachgewiesen: Mit einer Nadel wird ein kleines Hautareal angehoben und ein etwa ein Millimeter großes Hautareal abgetrennt, ohne daß es blutet (Abbildung 7). Dieses

Hautstückchen wird mit einem Tropfen physiologischer Kochsalzlösung benetzt und zehn Minuten lang stehengelassen. Unter dem Mikroskop sind die enorm beweglichen Mikrofilarien dann bei schwacher Vergrößerung zu erkennen. Mit modernen Hautstanzen können Hautstückchen einer genau definierten Größe entnommen werden; die Zählung der Filarien läßt dann auch quantitative Aussagen zu (Abbildung 8).

Ein weiteres sicheres Zeichen ist der Nachweis von Mikrofilarien in der Vorderkammer des Auges.

Außerdem ist das Vorhandensein von Onchozerkosen besonders wichtig. Das Punktat dieser Knoten enthält Mikrofilarien.

### Behandlung

Die Behandlung der Onchozerkose ist zweizeitig; Mikrofilarien und Adulten müssen also mit verschiedenen Medikamenten angegangen werden.

Wirksamstes Mittel gegen die Mikrofilarien ist Diäthyl-carbamid (Notezin®<sup>2)</sup>). Um die allergischen Reaktionen gering zu halten, beginnt man mit einer möglichst geringen Dosis von zweimal 0,05 Gramm pro Tag, immer in Verbindung mit Antihistaminika. Vom dritten Behandlungstag an wird die Dosis zehn Tage lang kontinuierlich bis auf dreimal 0,1 Gramm pro Tag gesteigert. Daran schließt sich eine zehntägige Pause an, nach der die gleiche Behandlung im selben Rhythmus bis zu einer Gesamtmenge von acht bis zehn Gramm fortgesetzt wird.

Anschließend wird in achttägigem Abstand ein Gramm Moranyl®<sup>1)</sup> intravenös verabreicht; der Urin ist beständig zu kontrollieren. Moranyl wirkt gegen die Adulten; insgesamt werden hier acht Gramm injiziert.

Anschrift des Verfassers:  
Dr. med. Hannsjürgen Trojan  
25 Barfüßertor  
355 Marburg

<sup>2)</sup> Firma Specia, Paris

# Colitis ulcerosa

Aspekte einer Immunpathogenese

Ignaz Auer und Hans Adolf Kühn

Aus der Medizinischen Klinik  
(Direktor: Professor Dr. med. Hans Adolf Kühn)  
der Universität Würzburg

Bei Colitis ulcerosa kommt es zum Auftreten sowohl von humoralen als auch von zellvermittelten Autoimmunphänomenen mit Colon mucosa als Antigen. Der Nachweis eines organspezifischen in vitro-Zytotoxizitätsmechanismus der Lymphozyten gegen Kolonepithel gab Anlaß zur Vorstellung einer Mitbeteiligung autoimmunologischer Mechanismen an der Pathogenese dieser Krankheit. In diesem Zusammenhang kommt der engen Beziehung von Antigenen des Kolonepithels und von Enterobakterien große Bedeutung zu.

Wie bei vielen chronisch entzündlichen Organerkrankungen sind auch bei der Colitis ulcerosa Ätiologie und Pathogenese noch weitgehend ungeklärt. Die ursprüngliche Annahme, es könnte sich um eine spezifische Infektionskrankheit handeln, ist seit längerem aufgegeben. Es gelang weder für eines der Bakterien, die als spezifischer Erreger der Colitis ulcerosa angeschuldigt wurden, noch für ein Virus diesen Nachweis zu erbringen. Zum pro und contra der psychosomatischen Theorie der Pathogenese der Colitis ulcerosa konnten in den letzten Jahren keine wesentlichen neueren

Aspekte beigetragen werden. Dagegen weisen Ergebnisse jüngerer Untersuchungen, die das Auftreten von Autoimmunphänomen bei der Colitis ulcerosa belegen, darauf hin, daß möglicherweise Immunmechanismen an der Pathogenese dieser Erkrankung beteiligt sind.

Die extrakolonische Manifestation von Phänomenen, die häufig mit einem Hypersensitivitätszustand assoziiert sind, wie Erythema nodosum, Vaskulitis, Arthritis und Konjunktivitis, ist bei der Colitis ulcerosa seit langem beschrieben.

## Das Immunsystem

Die Träger des spezifischen Immunsystems sind im wesentlichen die Lymphozyten. Diese stellen eine heterogene Population dar. Sie lassen sich in ein T-Zellsystem (T = Thymus) und ein B-Zellsystem (B = Bursa<sup>1</sup>) unterteilen (Darstellung 1).

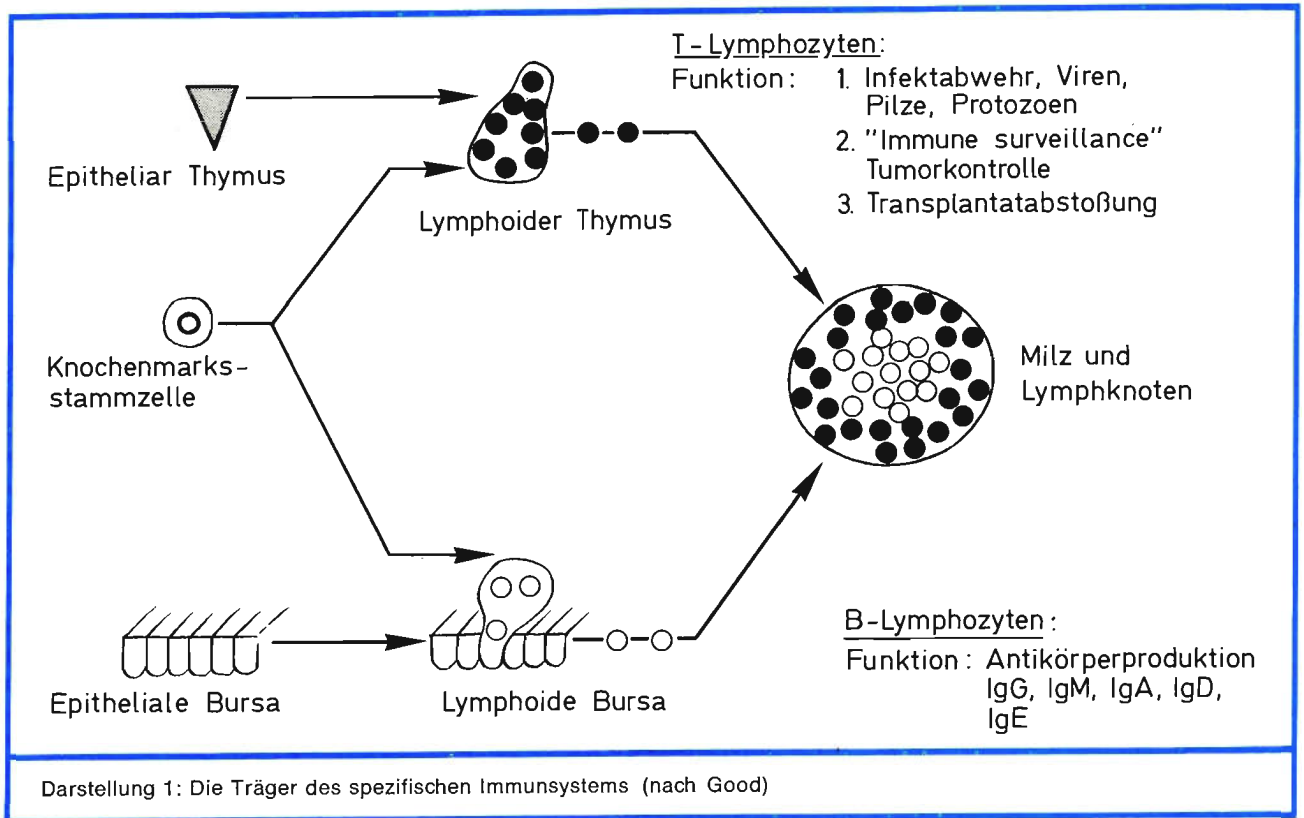
Ausgehend von einer gemeinsamen Knochenmarkstammzelle teilt sich die Entwicklung der lymphoiden Zellen, indem die einen in den Thymus, die anderen in das Bursa<sup>1</sup>-Äquivalent einwandern. Dort differenzieren sich die lymphoiden Zellen. Im Thymus reifen sie zu Thymozyten, die zum Teil den Thymus verlassen und in die Peripherie wie Lymphknoten und Milz, gelangen, wo sie nun thymusstämmige Lymphozyten genannt werden. Diese und die Thymozyten stellen die T-Lymphozytenpopulation dar, die die Träger der sogenannten zellvermittelten Immunität (Immunität vom Spättyp, Tuberkulintyp) sind. Auf Grund ihrer funktionellen Fähigkeiten haben T-Lymphozyten physiologische Aufgaben, wie

- ▶ Infektabwehr (Viren, Pilze, Protozoen),
- ▶ „Immune surveillance“, kurz umschrieben Tumorbwehr,

aber auch die Fähigkeit zur Abstoßung transplantierten Gewebes, soweit Histokompatibilitäts-Unverträglichkeit vorliegt.

Wesentlich in diesem Zusammenhang ist die zellgebundene Zytotoxizität von T-Zellen, daß heißt ihre Fähigkeit nach spezifischer Reaktion mit dem Antigen unter anderem über die Freilassung bestimmter Substanzen, zum Beispiel von Lymphotoxin, die Zielzellen zu zerstören.

<sup>1</sup>) Die Bursa fabricii ist ein Anhangsorgan am Ende des Gastrointestinaltraktes bei Vögeln. Das funktionelle Äquivalent der Bursa beim Säuger konnte von der Lokalisation her noch nicht festgelegt werden. Magen-Darm-Trakt sowie Knochenmark sind als Bursa-Äquivalent in der Diskussion.



Die aus dem Bursa-Äquivalent kommenden Lymphozyten, an deren Differenzierung die Antikörper produzierende Plasmazelle steht, sind die B-Lymphozyten. Ihre Funktion besteht in der Synthese und Freisetzung von Antikörpern gegen verschiedenste Antigene, wie bakterielle Antigene.

### Gastrointestinale Immunität

In den Sekreten exkretorischer Drüsen, so auch in den Verdauungssäften des Magen-Darm-Traktes, finden sich hauptsächlich IgA-Antikörper. Dieses sekretorische IgA, das in Plasmazellen der entsprechenden Schleimhäute synthetisiert wird, unterscheidet sich von Serum-IgA, indem es als Dimer<sup>2)</sup> vorliegt. Sekretorisches IgA hat wahrscheinlich einen wesentlichen funktionellen Anteil an dem sogenannten Mukosablock des Darms, der eine Schutzfunktion gegen das Eindringen von Substan-

zen des Darmlumens in tiefere Schleimhautschichten darstellt.

### Humorale Immunphänomene

#### Fakten

#### a) Autoantikörper gegen Kolon-Epithelzellen

Es ist seit 15 Jahren bekannt, daß Patienten mit Colitis ulcerosa Antikörper im Serum haben, die mit Antigen(en) aus menschlichen Kolon-Epithelzellen reagieren. Da diese Antikörper nicht nur mit homologem, sondern auch autologem Kolongewebe reagieren, sind sie Autoantikörper. Das Antigen ist hitzestabil und ist ein Mukopolysaccharid, ähnlich den Blutgruppen-substanzen (A, B und H); immunologisch ist es aber eindeutig von diesen zu unterscheiden.

Um eine Kontaminierung der Kolon-Antigenpräparationen mit Bakterien des Darmes zu vermeiden,

sind zunächst nur Kolon von Föten oder Neugeborenen (der Blutgruppe 0) für diese Untersuchungen verwendet worden. Später fand man, daß dies(e) Antigen(e) auch in Kolon-Epithelzellen keimfrei gehaltener Ratten sowie deren Fäzes vorhanden ist (sind). Werden diese verschiedenen Antigene zum Nachweis von Antikörpern gegen Kolon-Epithelzellen verwendet, läßt sich folgendes feststellen, wenn auch, abhängig von Antigen und angewandter Nachweismethode, die Befunde nicht ganz einheitlich sind: Hohe Antikörper-Titer haben etwa 50 bis 70 Prozent der Patienten mit Colitis ulcerosa, aber auch Patienten mit Morbus Crohn; niedrigtitrige Antikörper sind nur bei einer verschwindend geringen Zahl von Gesunden nachzuweisen. Bei letzteren werden die Titer durch Absorption der Seren mit Erythrozy-

<sup>2)</sup> Sekretorisches IgA ist „dimer“, das heißt es besteht aus zwei IgA-Molekülen, die durch Vermittlung eines Glykoproteins (secretory component) in einer funktionellen Einheit zusammengelagert sind.

## Colitis ulcerosa

ten der Blutgruppe A<sub>1</sub> beträchtlich gesenkt, wenn Rattenkolonepithel als Antigen verwendet wird. So können bei Gesunden Antikörper gegen Blutgruppenantigene das Vorhandensein von Antikolon-Antikörpern vortäuschen; bei Colitis ulcerosa-Seren bewirkt die Absorption mit A<sub>1</sub>-Erythrozyten keine wesentlichen Titeränderungen im Hämagglutinationstest.

Im Gegensatz zu den erwähnten unspezifischen entzündlichen Darmkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) findet sich bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes keine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Frequenz von Antikolon-Autoantikörpern, auch nicht bei schweren chronischen Schädigungen des Kolons, wie bei Amöbenruhr.

### b) Beziehung von Kolonepithelantigen(en) zu bakteriellen Antigenen

Von Bedeutung für die Interpretation dieser humoralen sowie der später diskutierten zellvermittelten Autoimmunphänomene war die Beobachtung, daß ein Lipopolysaccharid des zur normalen Darmflora zählenden Bacterium *Escherichia coli* 0:14 gemeinsame Antigendeterminanten mit den obigen Kolonepithelantigenen besitzt. Somit besteht eine Kreuzreaktivität zwischen Kolonepithel und *Escherichia coli* 0:14. Des weiteren gibt es deutliche Hinweise, daß dieses heterogenetische (kreuzreaktive) Antigen einem den meisten Enterobacteriaceae gemeinsamen Antigen sehr ähnlich ist. Obwohl dieses Kolonepithelantigen somit in den meisten Enterobacteriaceae vorkommt, unterscheiden sich die verschiedenen Stämme der Enterobacteriaceae dadurch, daß dieses Antigen im *Escherichia coli*-Typ 0:14 in einer immunologisch besonders aktiven Form vorliegt.

Die mögliche Beziehung bakterieller Antigene zur Entwicklung von Antikolon-Autoantikörpern wird im folgenden deutlich:

① Autoantikörper gegen Kolonepithel in Colitis ulcerosa-Seren werden nicht nur von Antigenen aus keimfreiem Kolon von Mensch oder Ratte absorbiert, sondern auch von Lipopolysaccharid Antigen von *Escherichia coli* 0:14.

② Nach einer Immunisierung von Kaninchen mit verschiedenen *Escherichia coli*-Typen kommt es auch zur Produktion von Autoantikörpern gegen Kolonepithel.

Im Vergleich zu Gesunden weist ein signifikant höherer Prozentsatz von Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn hochtiterige Antikörper gegen *Escherichia coli* 0:14 auf; dieser Vergleich gilt auch für Patienten mit hochgradigen Kolonläsionen bei anderen entzündlichen Erkrankungen des Darmes, beispielsweise Amöbenruhr, die sich von den normalen Kontrollen nicht unterscheiden. Zwischen Seren von Colitis ulcerosa-Patienten und Kontrollgruppen besteht aber, was die Häufigkeit oder die Titerhöhe von Antikörpern gegen verschiedene andere *Escherichia coli*-Typen anbelangt, keinerlei Unterschied.

### c) Gewebeantikörper

Die Zahl der IgA und IgG enthaltenden Plasmazellen in der Rektummukosa sowie das Verhältnis von IgA zu IgM beziehungsweise IgG enthaltenden Plasmazellen der Dünndarmschleimhaut von Colitis ulcerosa-Patienten ist deutlich vermindert. Das auffallende Zusammentreffen von Colitis ulcerosa mit Immunmangelerkrankungen, wie erworbener Hypogammaglobulinämie oder erworbener selektiver IgA (einschließlich sekretorisches IgA)-Agammaglobulinämie, wurde beschrieben.

### Diskussion

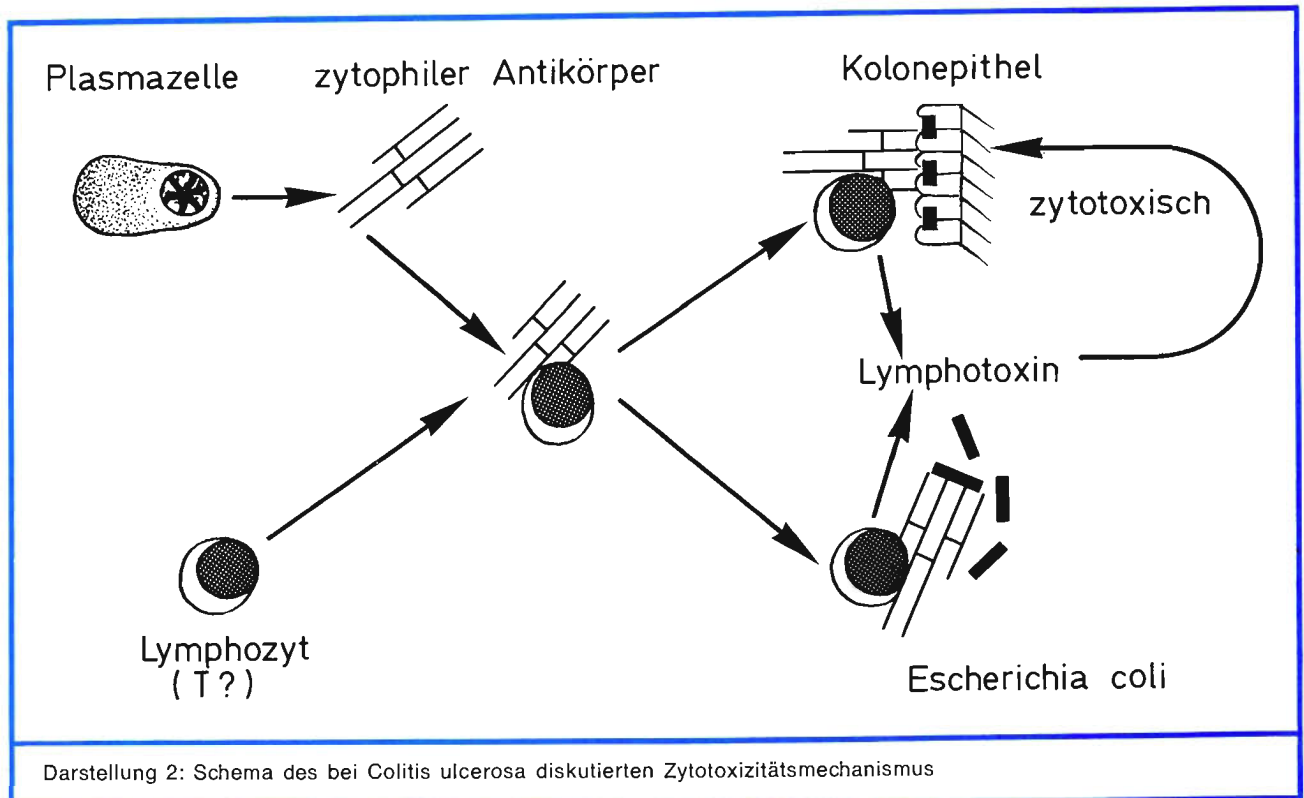
Die Ansicht, ein Immunmangel von sekretorischem IgA und ein somit insuffizienter Mukosablock habe

Bedeutung für die Entstehung der Colitis ulcerosa, ist eine interessante Arbeitshypothese; bewiesen ist sie nicht, da erhöhte Serumkonzentrationen von sekretorischem IgA, vor allem bei langdauernder Colitis ulcerosa, beobachtet werden und ein vollständiger sekretorischer IgA-Mangel bei Gesunden vorkommen kann.

Die Frage, welcher antigene Stimulus zur Produktion der Antikolon-Autoantikörper führt, ist bis heute nicht mit Sicherheit beantwortet worden. Es ist unwahrscheinlich, daß allein teilweise veränderte Kolonmukosa die Produktion der Antikolon-Autoantikörper auslöst. Denn diese finden sich nicht bei anderen Erkrankungen mit Schädigung und Alterierung des Kolonepithels in einem der Colitis ulcerosa vergleichbaren Schweregrad, wie etwa Amöbenruhr. Auch beim ausschließlich das Ileum betreffenden Morbus Crohn liegt ebensowenig ein Hinweis auf eine Alterierung der Kolonschleimhaut vor, wie bei gesunden weiblichen Blutsverwandten von Colitis ulcerosa-Patienten, von denen ebenfalls eine große Anzahl Antikolon-Antikörper besitzt.

So stellt sich die Frage, ob nicht Bakterien aus der Familie der Enterobacteriaceae, zum Beispiel *Escherichia coli* 0:14, auslösendes Agens sind und die Antikolonaktivität eine Folge der Kreuzreaktion dieser Antikörper ist. Der erwähnte Befund des Auftretens von Antikolon-Antikörpern in Kaninchen, die mit verschiedenen *Escherichia coli*-Typen immunisiert worden waren, würde für diese Interpretation sprechen, wie auch das Auftreten von hochtiterigen Antikörpern gegen das gemeinsame Antigen vieler Stämme der Enterobacteriaceae in der Mehrzahl von Colitis ulcerosa-Patienten (gezeigt am stark antigenen *Escherichia coli* 0:14-Antigen).

Dieses heterogenetische bakterielle Antigen ist ubiquitär im Darm vorhanden. Dennoch kommt es bei anderen schweren Kolonläsionen,



Darstellung 2: Schema des bei Colitis ulcerosa diskutierten Zytotoxizitätsmechanismus

zum Beispiel Amöbenruhr, zu keiner Sensibilisierung gegen dieses Antigen. Dies weist darauf hin, daß Anti-Escherichia-coli-Antikörper nicht einfach obligate Folge und damit sekundäres Phänomen nach Eindringen von Enterobacteriaceae in die Darmwand sind, wie etwa das obligate Auftreten von erhöhten Antistreptolysin-O-Antikörpertitern nach Infekten mit Streptokokken.

Wie erwähnt, finden sich bei vielen gesunden Blutsverwandten von Colitis ulcerosa-Patienten Antikolon-Antikörper, daneben aber auch bei Patienten mit anderen Erkrankungen mit Autoimmunphänomenen ohne sichtbare Darmbeteiligung, wie Hashimoto-Thyreoiditis, perniziöse Anämie oder Lupus erythematoses disseminatus.

Somit ist wohl eine möglicherweise genetisch bedingte immunologische Prädisposition ein notwendiger zusätzlicher Faktor für das Auf-

treten der kreuzreagierenden Anti-Escherichia coli-, beziehungsweise Antikolon-Antikörper.

Der Nachweis freier zirkulierender Autoantikörper im Serum bedeutet freilich noch lange nicht, daß diese für die Pathogenese der Erkrankung eine Rolle spielen. Serum von Patienten mit Colitis ulcerosa wirkt in der Gewebeskultur gegen menschliche fötale Kolonzellen nicht zytotoxisch.

Auch besteht bei Antikolon-Antikörpertitern keine Korrelation zu Schwere, Länge, Verlauf oder Ausdehnung der Erkrankung.

Daß die hier erörterten Möglichkeiten einer Durchbrechung der Toleranz gegen Selbstantigene des Kolons und damit einer Aktivierung von gegen Selbstantigene reagierenden B-Lymphozyten aber dennoch von größter Wichtigkeit sind, wird im nächsten Abschnitt deutlich.

## Der Lymphozyt bei Colitis ulcerosa

### Fakten

#### a) Zellvermittelte Autoimmunphänomene?

Periphere Lymphozyten von Patienten mit Colitis ulcerosa oder Morbus Crohn, nicht dagegen Lymphozyten von Patienten mit anderen entzündlichen oder malignen Erkrankungen des Darmes oder von Gesunden, zeigen in vitro Zytotoxizität gegen homologe Kolonepithelzellen. Diese Zytotoxizität, die bereits etwa vier Stunden nach Einbringen der Lymphozyten in die Gewebekultur deutlich wird, ist organspezifisch, da Magen-, Dünndarm- und andere Zellen nicht angegriffen werden. Diese Fähigkeit findet sich unabhängig von der anatomischen Lokalisation oder dem Ausmaß der Darmerkrankung, so auch bei der auf das Ileum beschränkten Ileitis terminalis.

Somit liegt eine frappierende Ähnlichkeit im Auftreten zu den Antikolon-Autoantikörpern vor. — Dieselbe organspezifische in vitro Zytotoxizität gegen Kolon-Epithelzellen kann in Lymphozyten Gesunder nach Inkubation der Lymphozyten mit *Escherichia coli* Lipopolysaccharid (0119 : B14) induziert werden. Unspezifische Stimulation der Lymphozyten mit PHA führt zu keiner solchen Zytotoxizität.

Die bereits bestehende spezifische Zytotoxizität der Colitis ulcerosa Lymphozyten wird nach Inkubation mit demselben Bakterienextrakt (0119 : B14) wie auch mit Kolonantigen gehemmt. Dies wurde so gedeutet, daß die Lymphozyten nach Reaktion mit dem *Escherichia coli*-beziehungsweise Kolonantigen zytotoxische Mediatoren vorzeitig entlassen und somit nach Einbringen in die Gewebekultur zur Zellerstörung entweder nicht mehr fähig sind oder die Rezeptoren an den Lymphozyten blockiert sind (kompetitive Inhibition).

Daß bei Reaktion der zytotoxischen Lymphozyten mit Kolon-Epithelzellen oder *Escherichia coli*-Antigen auch wirklich zytotoxische Mediatoren frei werden, wurde durch den Nachweis eines gewebstoxischen Faktors im zellfreien Überstand solcher Kulturen demonstriert. Dieser Faktor hat im wesentlichen die Charakteristika des aus anderen Untersuchungen bekannten Lymphotoxins, eines Mediators der Zytotoxizität von T-Lymphozyten. Dieser zytotoxische Faktor der Kulturüberstände ist allerdings — im Gegensatz zur organspezifischen Zytotoxizität der intakten Lymphozyten, die nur Kolon-Epithelzellen angreifen — unspezifisch; also auch andere Gewebe wie Jejunum- oder Mäuseleberzellen werden zerstört.

Auch der Makrophagen-Migrationsinhibitionstest, weithin als ein in vitro-Äquivalent der zellvermittelten Immunität betrachtet, ist positiv bei Colitis ulcerosa, wenn Homogenate von sterilem fötalem Kolon, aber auch Jejunum, als Antigen verwendet werden.

Alle diese Befunde scheinen darauf hinzuweisen, daß auch die Mechanismen der zellvermittelten Immunität an den Autoimmunphänomenen der Colitis ulcerosa beteiligt sind.

#### b) Zytophile Antikörper

Die Induzierung der gegen Kolonmukosa gerichteten Zytotoxizität in Lymphozyten Gesunder ist nicht nur, wie bereits erwähnt, nach Inkubation mit *Escherichia coli*-Extrakt möglich, sondern auch nach Inkubation mit Serum von Colitis-ulcerosa-Patienten. Untersuchungen über die Art des die Zytotoxizität übertragenden Faktors zeigten, daß diese Fähigkeit in der IgM-Fraktion des Colitis-ulcerosa-Serums liegt. Diese IgM-Fraktion allein zeigt keine Zytotoxizität.

Behandlung der Colitis-ulcerosa-Lymphozyten mit einem Antiserum gegen IgM, aber auch mit einem Antiserum gegen Thymozyten, blockiert die sonst demonstrierbare Zytotoxizität gegen Kolonmukosa. Offensichtlich sind Antikörper und Lymphozyt für diesen zytotoxischen Autoimmunmechanismus notwendig. So ließ sich in Lymphozyten von Patienten mit IgA und IgM Hypo- oder Agammaglobulinämie keine Lymphozyten-abhängige Zytotoxizität mit *Escherichia coli*-Extrakt induzieren.

Diese Art von Antikörper, der die starke Tendenz hat, sich an die Oberfläche von Makrophagen oder Lymphozyten anzulagern, wird „zytophiler Antikörper“ genannt.

#### Diskussion

Die Übertragbarkeit der kolonspezifischen Zytotoxizität auf Lymphozyten Gesunder durch ein IgM des Colitis-ulcerosa-Serums sowie die Blockierung dieser Zytotoxizität durch Anti-IgM-Serum sind Hinweise auf das Vorliegen eines zytophilen Antikörpermechanismus als Grundlage der oben diskutierten zellulären Zytotoxizität (Darstellung

2). Bei diesem Mechanismus ist es der Antikörper, der die Spezifität für das Antigen besitzt. Im Fall der Colitis ulcerosa ist dies ein Antigen, das sowohl an Kolon-Epithelzellen, wie auch an *Escherichia coli* zu finden ist; dies geht aus der Beobachtung hervor, daß einerseits *Escherichia coli* in normalen Lymphozyten Zytotoxizität gegen Kolonepithel induzieren, andererseits *Escherichia coli* und Kolonextrakt diese Zytotoxizität blockieren können. Der kreuzreagierende zytophile Antikörper fängt sich nun sozusagen einen Lymphozyten ein, der selbst nicht gegen das Antigen sensibilisiert ist und ohne den Antikörper auch nicht mit diesem reagieren könnte. Nach der spezifischen Reaktion des an den Lymphozyten angelagerten Antikörpers mit dem Antigen, sei es Kolonmukosaepithel oder *Escherichia coli*-Antigen, kommt es zur Bildung eines Immunkomplexes, was wohl zur Freilassung des unspezifischen Lymphotoxins aus den Lymphozyten führt.

So wird verständlich, weshalb die Zytotoxizität der Lymphozyten in vitro organspezifisch ist, die des Kulturüberstandes beziehungsweise des Lymphozytenfiltrates dagegen nicht; denn die Lymphotoxine als solche sind unspezifisch, lediglich die zu ihrer Freisetzung führende Reaktion des zytophilen Antikörpers mit dem Antigen ist organspezifisch. Somit gelten in vollem Umfang die unter „Humorale Immunphänomene“ gemachten Ausführungen auch für die Auslösung und die Spezifität dieser „zellgebundenen“ Zytotoxizität. (Ob auch die Anlagerung von zytophilen Antikörpern an Makrophagen für die in vitro-Zytotoxizität Bedeutung hat, ist nicht näher untersucht worden.)

Die Beziehung zytophiler Antikörper zum klassischen Zytotoxizitätsmechanismus der sogenannten

<sup>3)</sup> Anmerkung: Die Frage der chemischen Natur der Antigenrezeptoren an T-Zellen wird allerdings in jüngster Zeit wieder diskutiert.

zellvermittelten Immunität im eigentlichen Sinne ist noch unklar.

Bei letzterer sind es ja unmittelbar die T-Lymphozyten selbst, die erstens durch einen Nicht-Immunglobulinrezeptor<sup>3</sup> dieses Antigen erkennen, zweitens selbst sensibilisiert sind. Ob diese „eigentliche“ zellvermittelte Immunität bei der Colitis ulcerosa im Sinne eines Autoimmunphänomens aktiviert ist, läßt sich augenblicklich nicht mit Sicherheit entscheiden. Einerseits spräche das Fehlen einer gesteigerten Transformation peripherer Lymphozyten nach Stimulierung mit extrahierten Antigenen der Kolonmukosa oder von *Escherichia coli* dagegen, und auch der positive Makrophagenmigrationsinhibitionstest, bei dem Makrophagen der Colitis-ulcerosa-Patienten verwendet wurden, könnte über einen zytophilen Antikörpermechanismus erklärt werden. Andererseits findet sich bei Verwendung autologer lebender Rektum-Epithelzellen als Antigen eine deutliche Steigerung der Transformation von Colitis-ulcerosa-Lymphozyten.

Die widersprechenden Berichte hinsichtlich der Lymphozytentransformation mit unspezifischen Mitogenen, wie PHA, lassen ebenfalls kein endgültiges Urteil zur Frage einer unterdrückten zellvermittelten Immunität bei Colitis ulcerosa zu.

### Zusammenfassung und Ausblick

Es ist deutlich, daß bei Colitis ulcerosa (ähnlich oftmals bei Morbus Crohn) sowohl krankheitsspezifische als auch gewebsspezifische Autoimmunvorgänge ablaufen.

Eine Frage bleibt: ob den gezeigten In-vitro-Mechanismen in vivo Bedeutung zukommt. Der Nachweis der aus In-vitro-Untersuchungen bekannten zytotoxischen Aktivität auch im zellfreien Filtrat frisch gewonnener Colitis-ulcerosa-Lymphozyten könnte als Zeichen dafür angesehen werden.

So wird von verschiedenen Seiten

① die Entstehung der Colitis ulcerosa als Folge der Ausbildung eines Sensibilisierungszustandes gegen Antigene von Bakterien der normalen Darmflora angesehen, was auf Grund der Kreuzreaktivität dieser Antigene zur Autosensibilisierung gegen Kolongewebe führt, wobei

② für die histopathologischen und klinischen Merkmale ein lymphozytenabhängiger Zytotoxizitätsmechanismus gegen die Darmwand mitverantwortlich gemacht wird und

③ der Gastrointestinaltrakt

a) selbst der Ort der Ausbildung dieser Sensibilisierung ist und

b) die Träger dieses Hyperimmunzustandes, nämlich sowohl zytophile Antikörper produzierende Plasmazellen, als auch Lymphozyten beherbergt.

Punkt drei würde den nach Kolektomie auffallend schnell eintretenden Verlust der Fähigkeit des Colitis ulcerosa-Serums, die Zytotoxizität zu übertragen, sowie der Colitis-ulcerosa-Lymphozyten, zytotoxisch zu agieren, erklären, da mit Entfernung des ulzerierten Darmes auch die Quelle der zytophilen Antikörper und der Lymphozyten beseitigt würde. Punkt zwei, das heißt die Annahme einer Mitbeteiligung immunpathogenetischer Mechanismen an der Gewebeschädigung der Colitis ulcerosa, deckt sich mit allen heute bekannten Befunden. Sicher sind aber auch andere Entzündungsmechanismen, wie die Freisetzung von Histamin, Aktivierung von Kininogenen und lysosomaler saurer Proteasen, die in deutlich erhöhter Aktivität in der Colitis-ulcerosa-Schleimhaut gefunden werden, von Bedeutung.

Die kritische Frage ist die des Beginns und der Auslösung dieser Immunphänomene. Dem anlässlich verschiedenster Gelegenheiten immer wieder erfolgten Durchbre-

chen des Mukosablocks durch die normale Darmflora wird primäre Bedeutung für die Etablierung der Hypersensibilisierung beigemessen. Die Tatsache, daß sicher mehr Individuen diese Durchbrechung des Mukosablocks erfahren als letztlich an Colitis ulcerosa erkranken, wird

① durch Unterschiede in der Natur der bakteriellen Antigene,

② durch Gegenwart oder Abwesenheit von enterobakteriellem Endotoxin, das wechselnden Einfluß auf die Immunantwort haben kann, und

③ durch die unterschiedliche, letztlich genetisch bedingte Fähigkeit der Immunantwort, erklärt.

Abgesehen von der genetischen Prädisposition zur Colitis ulcerosa, für die neben den bereits erwähnten immunologischen Fakten auch gehäuftes familiäres und ethnisches Auftreten sprechen, ist aber gerade in diesen Punkten viel „indirekte Evidenz“.

Es fehlt zwar der eindeutige Beweis, daß immunpathologische Mechanismen den entscheidenden Faktor in der Pathogenese der Colitis ulcerosa darstellen. Jedoch stellt die Entdeckung der engen Beziehung von Kolonepithel und enterobakteriellem Antigen, sowie der Zytotoxizität der Lymphozyten Colitis-ulcerosa-Kranker einmal einen bedeutsamen Fortschritt in der Kolitis-Forschung dar und bietet andererseits den meistversprechenden Weg zu einer weiteren Klärung.

Literatur bei den Verfassern

Anschrift der Verfasser:  
Dr. med. Ignaz Auer  
Professor Dr. med.  
Hans Adolf Kühn  
87 Würzburg  
Josef-Schneider-Straße 2