

Christoph T. Berger¹

Die Milz als immunologisches Organ

Die Funktionen der Milz waren historisch lange nicht klar und wurden gerne mit dem Gemütsstand von Menschen in Verbindung gebracht. In der Körpersafttheorie der alten Griechen vermutete man in der Milz den Ursprung der Melancholie, da die schwarz zerfliessende Milz («schwarze Galle» = postmortem koaguliertes Blut) etwas Negatives sein musste. Die Hypochondrie wurde früher auch Milzsucht genannt. Noch heute kennen wir den Ausdruck «einen Spleen haben». Das deutsche Wort «Milz» erinnert an «meltan» = schmelzen; man dachte früher, die Funktion der Milz sei das Schmelzen der Nahrung im Verdauungsprozess.

Lange als immunologische Organ verkannt – Sepsisrisiko deutlich erhöht ohne Milz

Ein besseres Verständnis kam erst von Beobachtungen von Patienten ohne Milz (Asplenie). Asplenie gibt es angeboren oder erworben, Letzteres typischerweise durch chirurgische Splenektomie wegen eines Traumas oder hämatologischer Erkrankungen [1]. Immunologisch führt die Asplenie zu einer typischen Abwehrschwäche, welche v.a. bekapselte Bakterien betrifft. Dies liess sich am deutlichsten demonstrieren mit der Untersuchung von Kindern mit isolierter Asplenie (d.h. ohne zusätzliche Fehlbildungen). Im Kontext eines nativen Immunsystems hatten 18/20 Kindern mit einer isolierten Asplenie invasive bakterielle Infekte, und beinahe die Hälfte der Kinder starb daran. Alle schweren In-

nimorsus oder den Malariaerregern machen) auf [1, 5, 6]. Infektionen bei Menschen ohne Milz werden im Artikel von Urs Karrer (Seite 18) detailliert abgehandelt.

Die Milz ist «der Lymphknoten des Blutkreislaufs»

Anatomisch ist die Milz ein direkt an den grossen Blutkreislauf angeschlossenes lymphatisches Organ [7]. Zusammen mit ihrer hohen Dichte an Makrophagen und dem grossen Blutstrom durch die Milz ist eine blutreinigende Funktion naheliegend. Unter der Milzkapsel ziehen bindegewebige

Milztrabekel in die sogenannte Milz-pulpa (lat. Pulpa = «Fruchtfleisch»). Die weisse Pulpa setzt sich v.a. aus Lymphozyten, dendritischen Zellen und Makrophagen zusammen (Figur 1). B Zellen bilden in der Milz Lymphfollikeln wie in Lymphknoten. Diese werden auch als Milzknötchen oder Malpighi-Körperchen bezeichnet. Die T-Zellen in der Milz reichern sich präferenziell in periarteriellen lymphatischen Scheiden (PALS) um die Gefässe an. Die Milz ist ein Speicherort für Thrombozyten, Monozyten und Lymphozyten, die bei Bedarf mobilisiert werden können. Im Rahmen der klas-

«Menschen ohne Milz haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit invasiven bekapselten Bakterien.»

fekte waren Pneumokokkeninfekte [2]. Eine Langzeitstudie von Kriegsveteranen, welche im 2. Weltkrieg traumatische Milzrupturen und Splenektomien hatten, etablierte, dass auch die erworbene Asplenie mit einer erhöhten Mortalität durch Pneumonien [3], typischerweise Pneumokokkenpneumonien [4], einhergeht. Schwerere Verläufe treten auch bei anderen Infekten mit bekapselten Erregern (Haemophilus influenzae, Meningokokken) oder intraerythrozytären Pathogenen (z.B. Babesia microti, Capnocytophaga ca-

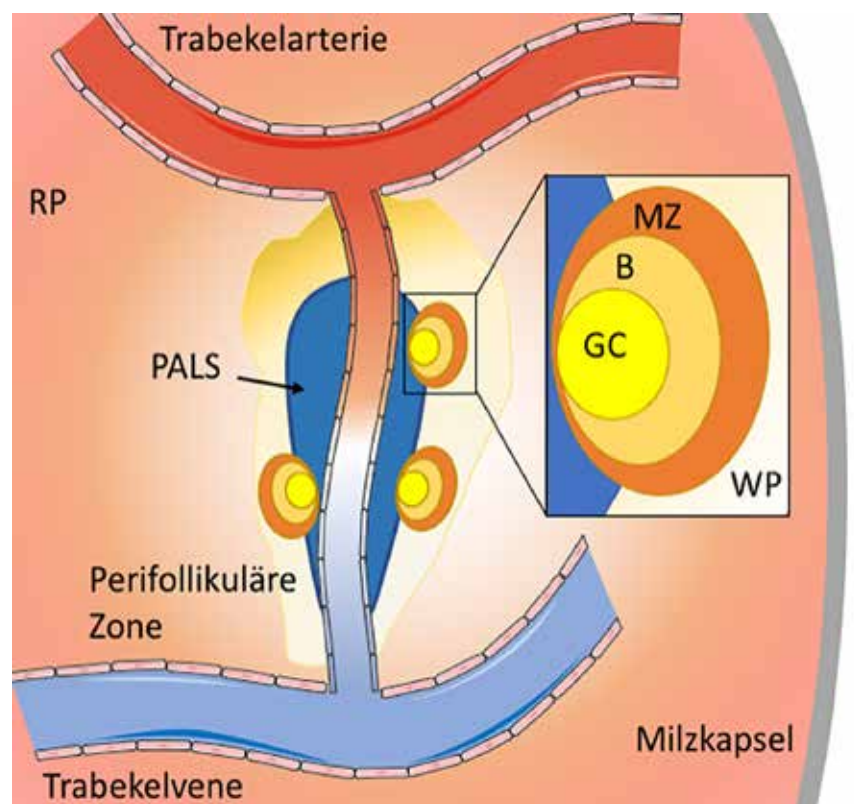


Fig. 1: Aufbau der Milz mit roter Pulpa (RP; Blut) und weisser Pulpa (WP; Lymphozyten/Makrophagen). In der perifollikulären Zone und der RP befinden sich viele Makrophagen, die Bakterien phagozytieren. Die Marginal Zone (MZ) befindet sich zwischen den Lymphfollikeln und der perifollikulären Zone. Die Follikel (B) haben zentral ein sog. germinal center (GC), wo die B-Zellen geprimed werden und ausreifen. PALS = periarteriell-oläre lymphozytäre Scheide; T-Zell-Zone. Figure wurde designed mit Smart Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>) [adapted from Janeway's Immunobiology].

¹ MD, Senior Physician, Labor für Translationale Immunologie, Departement Biomedizin, Impfsprechstunde Ambulante Innere Medizin, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel



sischen adaptiven Immunabwehr findet in den Lymphknoten antigeninduzierte Differenzierung und Vermehrung von B- und T-Lymphozyten statt. Die rote Pulpa ist für die Reinigung des Blutes von alten Blutzellen oder Pathogenen durch Makrophagen zuständig. Alte oder deformierte (z.B. Sichelzellanämie) Erythrozyten haben eine reduzierte Verformbarkeit, bleiben im Trabekelwerk hängen und werden dadurch phagozytiert. Bei einem Patienten ohne Milz oder mit einer gestörten Milzfunktion können die alten Erythrozyten nicht entfernt werden und sind als Howell-Jolly Bodies (= Kernreste/DNA-Klumpen) im peripheren Blutausstrich nachweisbar [5].

Zusammenfassend erfüllt die Milz somit beim Erwachsenen drei immunologische Hauptaufgaben: Abwehr gegen hämatogene Pathogene, Speicherort für Monozyten und Aussortierung überalterter Erythrozyten.

Opsonisation für die Phagozytose oder Komplementaktivierung ist kritisch in der Abwehrfunktion der Milz

Erreger, die durch die Milz passieren, werden phagozytiert oder via Komplementaktivierung durch Bakterienwandbestandteile eliminiert. Bekapselte Bakterien entziehen sich der angeborenen Immunantwort mit einer Polysaccharid-Kapsel welche die Phagozytose durch Makrophagen oder Neutrophile und die Komplementaktivierung hemmt. Es braucht in der Situation Opsonine (Figur 2). Opsonine sind Blutbestandteile, die den Phagozytoseprozess erleichtern. Das Wort Opsonin stammt aus dem Griechischen (ὄψον) und bedeutet «was gekocht ist» resp. «zum Essen vorbereiten». Typische Beispiele sind Komplementproteine (C3b, C4b, C1q) oder Antikörper gegen Bakterienkapseln. In der Milz können rasch polyvalente IgM gegen Bakterienwandbestandteile hergestellt werden, die potent das Komplementsystem aktivieren. Makrophagen haben zwar keine IgM-Rezeptoren, die Komplement-opsonisierten Bakterien aktivieren die Makrophagen jedoch zur Phagozytose via Komplementrezeptoren. Zusätzlich können bekapselte Bakterien, die mit IgG gegen die Kapsel markiert wurden, von

den Makrophagen via Antikörperrezeptoren (FcγR) aufgenommen werden, können aber zudem von gebundenem Komplement aktiviert werden.

Marginalzonen-B-Zellen – Milzsenssische B-Zellen, die natürliche IgM sekretieren

Die IgM, welche in der Milz die bekapselten Bakterien opsonisieren, werden von einem spezifischen B-Zell-Subtyp, den Marginalzonen(MZ)-B-Zellen, produziert. MZ-B-Zellen finden sich fast ausschliesslich in der Milz, wie der Name sagt in der Marginalzone am Rand der weissen Pulpa (Figur 1). Sie haben einen Gedächtniszellen-Phänotyp und zirkulieren nicht wie andere B-Zellen im Kreislauf. Ihre spezielle Eigenschaft ist, dass sie mit einer tiefen Aktivierungsschwelle sehr rasch, und T-Zell-unabhängig, in die frühe Immunantwort rekrutiert werden. Dies erlaubt das rasche Differenzieren in Plasmablasten und Plasmazellen und somit eine beschleunigte Antikörperproduktion. Zudem exprimieren sie Komplementrezeptoren (CR1/2), welche durch aktiviertes Komplement (C3) stimuliert werden. MZ-B-Zellen produzieren niedrig-affine, polyklonale IgM-Antikörper. Die Spezifitäten dieser Antikörper sind, im Vergleich zum unli-

La rate, un organe important du système immunitaire

La rate est un lieu de stockage des cellules de défense, elle a une fonction proche de celle des glandes lymphatiques et deux fonctions immunitaires importantes supplémentaires en tant que filtre sanguin: elle élimine les cellules sanguines vieillissantes et les agents pathogènes transmis par le sang. Des cellules spéciales, les cellules mémoires B, appelées «cellules B de la zone marginale» (ZM), et présentes uniquement dans la rate, produisent rapidement des anticorps IgM après activation par des éléments des parois des bactéries. Les anticorps IgM lient la surface des bactéries et activent le système complémentaire. Pour les bactéries encapsulées (p. ex. les pneumocoques), une telle opsonisation des capsules est nécessaire, sinon aucune activation complémentaire efficace n'est possible. Les macrophages se trouvent en grand nombre dans la rate, où ils phagocytent les bactéries et les érythrocytes périmés. En cas d'infection par des bactéries encapsulées, la phagocytose est rendue notablement plus difficile. Les anticorps de type IgG contre les capsules peuvent décorer les capsules des bactéries en plus de l'IgM, ce qui permet la phagocytose par l'intermédiaire des récepteurs pour anticorps (Fcγ). Sur les personnes privées de rate, ces deux mécanismes de défense importants de l'opsonisation sont grandement limités. Elles présentent par conséquent de grands risques d'infections invasives avec des agents pathogènes encapsulés comme les pneumocoques ou les méningocoques. Des vaccins sont disponibles et leur administration est importante pour provoquer la production d'anticorps capables de compenser la fonction défaillante de la rate.

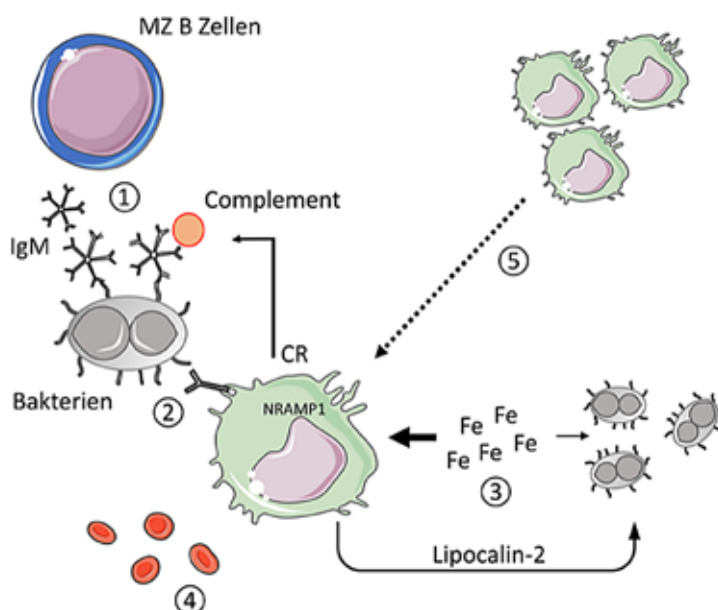


Fig. 2: Die kritischen immunologischen Funktionen der Milz. (1) IgM von MZ-B-Zellen opsonisiert bekapselte Bakterien (grau) und aktiviert Komplement (orange). (2) Makrophagen (grün) phagozytieren Bakterien, die opsonisiert sind, (3) entziehen Bakterien Eisen und (4) entfernen alte Erythrozyten. (5) Die Milz ist zudem Speicherort für Makrophagen und Lymphozyten, welche rasch mobilisiert werden können. Figure wurde designed mit Smart Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>).



mitierten Repertoire von folliculären B-Zellen, eingeschränkt. Insbesondere sind sie gegen Bakterienwandbestandteile und gegen körpereigene Antigene gerichtet [8]. Sie binden und aktivieren sehr potent Faktoren des Komplementsystems. Aufgrund der raschen Produktion von IgM und der limitierten Variabilität dessen, was sie erkennen, werden MZ-B-Zellen deshalb auch als «innate B-Zellen» (und die MZ-B-Zellen-IgM als natürliche Antikörper), also dem angeborenen Abwehrsystem zugehörig, klassifiziert [1]. Es gibt eine weitere Gruppe solcher B-Zellen, die B1-B-Zellen. Sie sind im Peritoneum und im Pleuraspalt sesshaft und übernehmen dort sehr ähnliche Funktionen. Durch ihre immunologischen Eigenheiten und dank ihrer Lokalisation in der Milz sind die MZ-B-Zellen prädestiniert dazu, hämatogene Erreger als Teil der ersten Abwehrreihe abzufangen und für die Makrophagen phagozytierbar zu machen.

Makrophagen-vermittelter «Eisenentzug» als weitere Abwehrmassnahme

Makrophagen eliminieren opsonisierte Bakterien und haben eine wichtige Funktion im Eisenstoffwechsel und als Eisenspeicher. Sie phagozytieren alte Erythrozyten und haben einen Scavenger-Rezeptor (CD163) mit hoher Affinität für den Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex. Das erlaubt ihnen, durch Hämolyse freigesetztes Hb/Eisen aufzunehmen [9]. In Makrophagen regelt ein Metalltransportprotein NRAMP1 (natural resistance-associated macrophage protein 1) die Eisenverteilung in den Phagosomen. Dieser Eisentransportmechanismus ist immunologisch wichtig, weil er den Bakterien Eisen entziehen kann. Bakterien benötigen Eisen für ihr Wachstum. Die «Aushungerungstaktik» wird weiter unterstützt, indem TLR-aktivierte Makrophagen Lipocalin-2 sekretieren. Lipocalin-2 interferiert mit Siderophoren, den Eisentransportern von Bakterien, und verstärkt damit den Eisenentzug. Somit ist die Funktion der Makrophagen in der Milz im Eisenstoffwechsel sowohl eine homöostatische (Erythrozytenabbau), als auch eine immunologische (Eisenkompetition) (Figur 1).

Andere immunologische Phänomene und Funktionen der Milz

Ein Fehlen der Milz ist neben den invasiven Infekten auch funktionell mit verminderten Impfantworten assoziiert. Das betrifft v.a. primäre Impfantworten gegen T-Zell-unabhängige (resp. «thymus-independent») Antigene, wie die früher verwendeten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe (PPV, z.B. Pneumovax). In einer eleganten Studie mit einem synthetischen Denovo-Antigen (= Primärimpfung mit Dinitrophenyl(DNP)-Ficoll') bildeten Splenektomierte nur einen Zehntel der Impfantwort von Kontrollen. Dieser Unterschied war nur da bei der Primärimpfung nach Splenektomie. Wenn die Patienten jedoch vor der Splenektomie mit DNP-ficoll geimpft wurden und Monate nach der Splenektomie einen Booster erhielten, fand sich kein Unterschied mehr [10]. Dies ist von klinischer Relevanz, da es unterstreicht, dass (i) die Exposition (Impfung) vor einer Splenektomie unglaublich wichtig ist und (ii) Booster-Dosen normale IgG-Impfantworten auslösen. Impfungen gegen die wichtigsten bekapselten Erreger bei Splenektomierten/Aspleniern sind verfügbar [11-13]. Konjugat-Impfstoffe sind dabei zu bevorzugen: durch das «Konjugieren» der Polysac-

charidketten aus den Kapseln der Bakterien (= Impfantigen) an ein detoxifiziertes Diphtheria-Toxoid (CRM197 = Trägerprotein / Konjugat) werden T-Helferzellen mitaktiviert. Daraus resultieren bessere Gedächtnisantworten und auch eine gute mukosale Immunität [14]. Die Impfungen im Kontext von Splenektomie oder Asplenie werden im Artikel von Pierre Alex Crisinel (Seite 12) behandelt. Als Nebenbefund, und wohl als Ausdruck des Wegfallens der Milzspeicherfunktion, findet sich bei Asplenie öfters eine leichte Leuko- und Thrombozytose. Die Relevanz dieser Befunde ist nicht definiert.

Fazit

Menschen ohne Milz haben ein erhöhtes Risiko für Infektionen mit invasiven bekapselten Bakterien. Aus dieser klinischen Observation konnten die wichtigen immunologischen Funktionen der Milz – Opsonisierung und Phagozytose – abgeleitet werden. Dabei wurden die MZ-B-Zellen charakterisiert, welche ein Bindeglied oder eine Chimäre zwischen angeborener und erworbener Immunität darstellen.

Korrespondenz
Christoph.Berger@usb.ch

Referenzen

- Di Sabatino, A., R. Carsetti, and G.R. Corazza, Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*, 2011. 378(9785): p. 86-97.
- Mahlaoui, N., et al., Isolated congenital asplenia: a French nationwide retrospective survey of 20 cases. *J Pediatr*, 2011. 158(1): p. 142-8, 148 e1.
- Robinette, C.D., and J.F. Fraumeni, Jr., Splenectomy and subsequent mortality in veterans of the 1939-45 war. *Lancet*, 1977. 2(8029): p. 127-9.
- Gopal, V., and A.L. Bisno, Fulminant pneumococcal infections in 'normal' asplenic hosts. *Arch Intern Med*, 1977. 137(11): p. 1526-30.
- Brigden, M.L., Detection, education and management of the asplenic or hyposplenic patient. *Am Fam Physician*, 2001. 63(3): p. 499-506, 508.
- Marrie, T.J., et al., Asplenic patients and invasive pneumococcal disease – how bad is it these days? *Int J Infect Dis*, 2016. 51: p. 27-30.
- Mebius, R.E., and G. Kraal, Structure and function of the spleen. *Nat Rev Immunol*, 2005. 5(8): p. 606-16.
- Wen, L., et al., Evidence of marginal-zone B cell-positive selection in spleen. *Immunity*, 2005. 23(3): p. 297-308.
- Kristiansen, M., et al., Identification of the haemoglobin scavenger receptor. *Nature*, 2001. 409(6817): p. 198-201.
- Amlot, P.L. and A.E. Hayes, Impaired human antibody response to the thymus-independent antigen, DNP-Ficoll, after splenectomy. Implications for post-splenectomy infections. *Lancet*, 1985. 1(8436): p. 1008-11.
- Kuchar, E., K. Miskiewicz, and M. Karlikowska, A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol*, 2015. 171(5): p. 683-94.
- Bonanni, P., et al., Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*, 2017. 13(2): p. 359-368.
- Rubin, L.G. and W. Schaffner, Clinical practice. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med*, 2014. 371(4): p. 349-56.
- Avci, F.Y., et al., A mechanism for glycoconjugate vaccine activation of the adaptive immune system and its implications for vaccine design. *Nat Med*, 2011. 17(12): p. 1602-9.