

# Die postnatale Entwicklung immunologischer Kompetenz und Reaktionen von Pferden

H.-J. Schubert und W. Leibold

Tierärztliche Hochschule Hannover

## Zusammenfassung

Die Auswertung relevanter Schrifttumsangaben zeigt, daß sich die spezifischen und unspezifischen Komponenten des Immunsystems eines neugeborenen Fohlens nicht prinzipiell von denen eines älteren Pferdes unterscheiden. Alle Bestandteile, soweit nachweisbar, sind bei der Geburt vorhanden. Bezogen auf die Fähigkeit auf einen antigenen Reiz zu antworten, kann ein Fohlen als voll immunkompetent gelten. Junge und ältere Pferde unterscheiden sich jedoch bezüglich der Quantität und Qualität immunologischer Reaktionen. Ursächlich dafür sind die bei der Geburt nur spärlich vorhandenen antigenspezifischen B- und T-Gedächtniszellen und die verringerte funktionelle Kapazität von unspezifischen Zellen und Molekülen des Immunsystems.

**Schlüsselwörter:** Pferd, immunologische Kompetenz, Ontogenese

---

## The postnatal immunological competence and reactions of the horse

Evaluation of relevant research articles reveals, that specific and unspecific components of the immune system of newborn foals not principally differ from that of older horses. All constituents, detectable so far, are present at birth. Regarding the ability to respond to antigenic challenge, foals are fully immunocompetent. Differences between young and older horses are seen in the quality and quantity of immunological reactions, basically attributable to the low number of antigenspecific B- and T-memory cells and the lower functional capacity of unspecific cells and molecules of the immune system.

**keywords:** horse, immunological competence, ontogenesis

## Allgemeines

Vor der Geburt ist das Fohlen von seiner Umwelt sehr gut abgeschirmt und kommt mit der Vielzahl an Umweltantigenen nicht in Berührung. In dieser Phase ist das Immunsystem weitgehend mit dem eigenen Körper beschäftigt. Es hat die, auch im Alter äußerst wichtige Aufgabe, körpereigene Zellen und Entwicklungsprozesse zu überwachen. Ein neugeborenes Fohlen, wie auch Neonaten anderer Spezies, kommt mit einem voll ausgebildeten Immunsystem zur Welt, welches im Prinzip bereits alles das leisten kann, was wir von einem erwachsenen Individuum her kennen. Dieses Immunsystem umfaßt alle Organe, Zellen und lösliche Komponenten des spezifischen als auch des unspezifischen Teils des Immunsystems.

Im eigentlichen Sinn wird der Begriff „immunologische Kompetenz“ als die Fähigkeit des Immunsystems definiert, auf einen antigenen Reiz in koordinierter Form zu antworten. Gemeinhin wird darunter die Fähigkeit verstanden, auf körperfremde Antigene (z. B. Bakterien, Viren, Toxine, Parasiten) zu reagieren. Immunologische Kompetenz wird jedoch nicht nur nach „außen“, sondern

auch nach „innen“ verlangt, wenn es darum geht, die individuell genetisch vorgegebene Struktur seiner funktionell wichtigen Moleküle des eigenen Körpers zu überwachen und so die Integrität aufrechtzuerhalten. In diesem Sinn ist ein neugeborenes Fohlen prinzipiell immunkompetent. Eine immunologisch kompetente Reaktion des Körpers auf einen antigenen Stimulus kann zu sichtbaren Ergebnissen führen, wie meßbaren Antikörpern oder zytotoxischen T-Lymphozyten. Sie äußert sich aber auch in nicht unmittelbar sichtbaren, stillen Ereignissen, die gleichwohl aktiv entstanden sind. Als Beispiele dienen die aktive Suppression zellulärer Funktionen sowie die Induktion und Aufrechterhaltung einer Autoimmuntoleranz. Kompetente Reaktionen lassen sich nicht mit Attributen wie gut oder schlecht charakterisieren. Abhängig vom Antigen, dem Weg der Verabreichung und der Quantität sowie der Qualität einer Immunantwort entscheidet sich, ob stille oder produktive Reaktionen für den Säugerorganismus von Vor- oder Nachteil sind. Die Leistungen der spezifischen Zellen und Antikörper des Immunsystems dürfen jedoch nicht isoliert betrach-

tet werden. Sie beruhen zu einem wesentlichen Teil auf der Funktionsfähigkeit unspezifischer Zellen und Moleküle des Immunsystems, mit dem antigenspezifische T- und B-Lymphozyten über direkte Zellkontakte und lösliche Faktoren in vielseitigen Interaktionen in Beziehung stehen. Im weiteren Sinn könnte man die immunologische Kompetenz als die Fähigkeit von Immunzellen bezeichnen, auf spezielle Signale in einer koordinierten Weise zu antworten.

Die Interaktionen zwischen Zellen des Immunsystems und anderen Körperzellen umfassen eine immense Bandbreite immunologischer Reaktionen und Mechanismen, an denen spezifische wie unspezifische Teile des Immunsystems beteiligt sind. Aufgrund dieser Komplexität wird ersichtlich, daß sich aus einzelnen Maßzahlen, wie dem Serumimmunglobulingehalt, weder der Immunstatus eines Tieres noch der Grad der immunologischen Kompetenz ablesen läßt.

Im folgenden wird versucht, Aspekte und Charakteristika des juvenilen equinen Immunsystems aufzuzeigen, welche sich in einigen Punkten qualitativ und quantitativ von dem älteren Tiere unterscheiden.

### Spezifische Komponenten des Immunsystems

Spezifische Zellen des Immunsystems (T- und B-Lymphozyten) können in fetalen Fohlen bereits nach 60–80 Tagen nachgewiesen werden (Perryman et al. 1988), wobei T-Zellen im Körper vor der Geburt normal verteilt sind. Bereits in der pränatalen Phase sind Pferdefeten in der Lage, auf Fremdartigene mit einer meßbaren humoralen und zellulären Immunantwort zu reagieren. Diese Fähigkeit erweitert sich zunehmend mit nahendem Geburtstermin. Nicht zuletzt besitzen neugeborene Fohlen deutlich nachweisbare, wenn auch noch relativ geringe Mengen an IgM (165 mg/ml) und IgG (51 mg/ml) im Serum (Perryman et al. 1980). Neugeborene Fohlen sind deshalb auch nach der Geburt sofort in der Lage, eigenes IgG zu produzieren, welches im Serum im Alter von 2 Wochen eine Konzentration von 2 mg/ml erreicht (Holmes und Lunn 1991). Dies dokumentiert die prinzipielle immunologische Kompetenz eines Fohlens zum Zeitpunkt der Geburt. Trotz dieser Kompetenz fehlt dem Fohlen die immunologische Erfahrung und ausreichende Vorbereitung für Strukturen, insbesondere Krankheitserreger außerhalb der Gebärmutter. Die erforderliche immunologische Starthilfe für die Umweltgefahren bekommt das Fohlen über das Kolostrum der Stute in den ersten Lebensstunden nach der Geburt.

#### Die duale Bedeutung des Kolostrums

Die elementare Bedeutung einer frühen Kolostrumaufnahme für das Gedeihen des Fohlens liegt in einem passiven Schutz vor Krankheitserregern und Umweltkeimen, mit denen sich die Stute während der Trächtigkeit erfolg-

reich auseinander gesetzt hat. Die Stute überträgt in den ersten 6–9 Stunden nach der Geburt schützende Antikörper, im wesentlichen IgG, die dem Fohlen einen ersten passiven Schutz bieten („immunologische Assistenz“). Das kolostrale IgG nimmt nach 9–24 Stunden stark ab und wird durch IgA ersetzt, welches die Mukosaoberfläche im Darm des Fohlen vor Darminfektionen schützt. Die massive Aufnahme von Immunglobulinen über das Kolostrum führt dazu, daß 48 Stunden nach Kolostrumaufnahme der Gehalt an Immunglobulinen im Fohlenserum gleich dem der Stute ist. Die Serumimmunglobulinspiegel junger Fohlen können in weiten Bereichen schwanken und bieten nicht immer ein ausreichend sicheres Maß für die Beurteilung des Immunschutzes. Sie schließen bei ausreichender Höhe zumindest Störungen des passiven Antikörpertransfers aus (FTP, failure of passive transfer), können jedoch nicht als Maß für den „immunologischen Status“ des Neugeborenen dienen.

Zwar weisen Fohlen, die aufgrund von Infektionen mit opportunistischen Keimen gestorben sind, sehr häufig eine Hypogammaglobulinämie auf (Oikawa et al. 1991), auf der anderen Seite scheinen sich die Überlebensraten von Fohlen mit Hypogammaglobulinämie (<40 mg/ml) nicht von denen normoglobulinämischer Fohlen zu unterscheiden (Baldwin et al. 1991).

Viel bedeutender als die Gesamtmenge an Immunglobulinen, gleichwohl in der Praxis schwer zu bestimmen, ist der Gehalt an erregerspezifischen Antikörpern im Kolostrum. Dies ist i.d.R. dann gegeben, wenn Kolostrum von Stuten verfüttert wird, welche in der gleichen „Erregerumgebung“ wie die Fohlen gehalten wurden. Gleichzeitig limitiert dies die Verabreichung stallfremden Kolostrums.

Da sich ein Fohlen bei der Geburt noch nicht mit den Umweltkeimen auseinandergesetzt hat, hat es noch keine eigenen erregerspezifischen oder antigenspezifischen T- und B-Gedächtniszellen, die in der Lage sind bei erneutem Antigenkontakt sehr schnell und effektiv auf einen dem Immunsystem unbekanntem Erreger zu reagieren. Insofern ist es zunächst auf die maternalen, schützenden, Antikörper angewiesen. Dieser Schutz ist jedoch zeitlich begrenzt (1–3 Monate).

Diese Antikörper bieten jedoch nicht nur Schutz, sie stellen indirekt für das Fohlen die erste aktive Immunisierung dar. Die Antigenbindungsstellen der Stutenantikörper dienen dabei als Antigen und induzieren ihrerseits die Bildung von Fohlenantikörpern. Die Bindungsstelle dieser „anti-idiotypischen“ Antikörper des Fohlens ähneln dem Bereich des Antigens, gegen den die Stute Antikörper entwickelt hat, und stellen somit für das Fohlen einen „sanften“ Kontakt mit dem Erreger dar, gegen den es jetzt wiederum Antikörper (anti-anti-idiotypische) bildet.

Durch dieses physiologische Konzept der Idiotyp-Vakzination wird erreicht, daß das Fohlen sein erstes Repertoire an den so wichtigen B- und T-Gedächtniszellen aufbauen kann. Einem Kontakt mit „echten“ Erregern kann damit effektiver mit spezifischen Zellen und Antikörpern begegnet werden. Dadurch ist das Fohlen bei per-

sönlichem Erstkontakt mit Krankheitserregern bereits geschützt, gleichzeitig festigen und erweitern diese „abgewehrten Erreger“ das Repertoire erregerspezifischer Gedächtniszellen im Fohlen.

### Bedeutung verschiedener Immunglobulin-Isotypen

Die Antikörperantwort individueller Pferde bzw. die Antwort auf ein Antigen, welches auf unterschiedliche Weise verabreicht wurde, kann qualitativ und quantitativ sehr unterschiedlich ausfallen. So führt die Vakzinierung gegen equine Influenza häufig zu einer humoralen Antwort, die von IgG(T) im Serum und nasalen Sekreten getragen wird, während die natürliche Infektion in einer IgA und IgGa&b Antwort resultiert (Nelson et al. 1995). Dies ist insofern von Bedeutung, als IgG(T) keine Komplementfaktoren fixieren kann und damit phagozytische als auch zytotoxische Prozesse körpereigener Zellen nicht so gut unterstützen kann wie IgGa oder IgGb (Nelson et al. 1995). Dies illustriert, daß nicht so sehr die „richtige“ Immunantwort das entscheidende Kriterium darstellt, sondern mehr die Qualität einer Immunantwort. Ob es beim Pferd altersbedingte Unterschiede im Spektrum der Antikörperisotypen gibt, die auf einen antigenen Reiz hin präferentiell gebildet werden, ist derzeit noch nicht bekannt. Erst in jüngerer Zeit wurde begonnen, die Immunglobuline des Pferdes auf molekularer und Expressions-ebene näher zu charakterisieren (Holmes und Sheoran 1995; Wagner et al. 1995).

### Unspezifische Komponenten des Immunsystems

Unspezifische Zellen und lösliche Faktoren des Immunsystems nehmen eine äußerst wichtige Funktion in der ersten Abwehrreihe gegen Infektionen ein. Ihre Funktionsfähigkeit ist untrennbar mit der Leistungsfähigkeit der spezifischen Immunkomponenten verbunden. Die eingeschränkte Leistungsfähigkeit myelomonozytärer Zellen und des Komplementsystems beim Fohlen wird für die Pathogenese verschiedener bakterieller Infektionen des Jungtieres verantwortlich gemacht. So scheinen Granulozyten von Fohlen eine verringerte chemotaktische Beweglichkeit, eine schwächere Phagozytose- und Tötungskapazität aufzuweisen. Eine ähnlich geringere bakterizide Aktivität wird von Makrophagen junger Pferde berichtet (Morris et al. 1987; Martens et al. 1988; Wichtel et al. 1991). Die schwächere Funktionstüchtigkeit dieser Zellen wird z.T. dadurch potenziert, daß Serum sehr junger Fohlen weniger Komplementfaktoren enthält und somit eine geringere opsonisierende Aktivität aufweist. Sie steigt jedoch innerhalb der ersten Wochen des Lebens (Reis 1989).

NK-Zellen (natural killer cells), die neben der Beteiligung an der B-Zellregulation in der Kontrolle tumorös entarteter und virusinfizierter Zellen eine wichtige Rolle spielen, erweisen sich bei Fohlen als funktionell schwächer im

Vergleich zu adulten Pferden. Insbesondere ist ihre Fähigkeit, virusinfizierte Zellen abzutöten, herabgesetzt (Chong et al. 1992).

### Weitere Charakteristika des equinen Immunsystems

Neben dem reinen Nachweis des Vorhandenseins von Zellen ist es von großer Bedeutung, die Kinetik des Auftretens in bestimmten Kompartimenten und ihre Zusam-

Tab. 1: Definierte equine CD-Moleküle<sup>1</sup> nach dem 2. Workshop über equine Leukozytendifferenzierungsantigene (Lunn 1995)

Defined equine CD-molecules<sup>1</sup> after 2<sup>nd</sup> workshop on equine leukocyte differentiation antigens (Lunn 1995)

Differenzierungsantigen	Zelluläre Verteilung	Funktion
eqCD2	T-Lymphozyten, Thymozyten, NK-Zellen	Adhäsion / Signaltransduktion
eqCD3	T-Lymphozyten	Signaltransduktion
eqCD4	T-Lymphozyten	akkessorisch bei der Antigenerkennung
eqCD8	T-Lymphozyten	akkessorisch bei der Antigenerkennung
eqCD11a/CD18	Leukozyten	Adhäsion
eqCD13	Monozyten, Granulozyten	Aminopeptidase N
eqWC1	Thymozyten, T-Zellen	unbekannt
eqWC2	T-Zellen, Granulozyten	unbekannt

<sup>1</sup> CD: cluster of differentiation; WC: Workshop Cluster; Dieses Molekül besitzt eine dem Pferd eigene zelluläre Verteilung und / oder Molekulargewicht.

mensetzung und funktionelle Kapazität zu untersuchen, um Rückschlüsse auf die Pathogenese verschiedener Erkrankungen treffen zu können. Neben der rein morphologischen Differenzierung von Zellen sind dazu monoklonale Antikörper unabdingbar, mit Hilfe derer sich der Phänotyp einer Zelle genauer charakterisieren läßt. Sie erkennen Differenzierungsantigene (CD, cluster of differentiation) und MHC-Antigene (MHC, major histocompatibility complex) auf der Zelloberfläche und geben wichtige Hinweise auf die Art und den Funktionszustand einer Zelle. Im Vergleich zum Menschen mit mehr als 130 CD-Molekülen sind beim Pferd erst sehr wenige Differenzierungsantigene nachweisbar (Tab. 1). Doch bereits mit den wenigen vorhandenen Antikörpern gegen equine CD-Strukturen konnte z.B. im Rahmen von Studien zur Fohlenpneumonie gezeigt werden, daß das bronchoalveoläre Kompartiment einer dynamischen Leukozytenwanderung unterworfen ist, in der sich junge Fohlen von älteren Pferden quantitativ und qualitativ deutlich unterscheiden (Balson et al. 1995).

Zelloberflächenmoleküle des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC Klasse I und II) nehmen in der Immunantwort eine besondere Stellung ein. Über sie werden spezifischen T-Zellen antigene Fragmente zur Erkennung dargeboten. Diese Antigenpräsentation wird im wesentlichen von Zellen des monozytären Phagozytensystems übernommen. Neuere Befunde sprechen dafür, daß Fohlenzellen diese wichtigen Moleküle deutlich geringer exprimieren als Zellen älterer Tiere und dadurch ihre Fähigkeit eine spezifische Immunantwort einzuleiten, eingeschränkt sein könnte (Lunn et al. 1993; Barbis et al. 1994).

## Literatur

- Baldwin, J. L., Cooper, W. L., Vanderwall, D. K. und Erb, H. N. (1991): Prevalence (treatment days) and severity of illness in hypogammaglobulinemic and normogammaglobulinemic foals. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 198, 423–428
- Balson, G. A., Smith, G. D. und Yager, J. A. (1995): Immunophenotyping of equine Bronchoalveolar lavage cells. Forth International Veterinary Immunology Symposium, Davis, California, USA, 16.–21.7.95
- Barbis, D. P., Bainbridge, D., Crump, A. L., Zhang, C. H. und Antczak, D. F. (1994): Variation in expression of MHC class II antigens on horse lymphocytes determined by MHC haplotype. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 42, 103–114
- Chong, Y. C., Duffus, W. P. H. und Hannant, D. (1992): Natural killer cells in normal horses and specific pathogen-free foals infected with equine herpesvirus. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 33, 103–113
- Holmes, M. A. und Lunn, D. P. (1991): A study of bovine and equine immunoglobulin levels in pony foals fed bovine colostrum. *Eq. Vet. J.* 23, 116–118
- Holmes, M. A. und Sheoran, A. S. (1995): Separation of equine immunoglobulin G subclasses using differential binding characteristics for staphylococcal Protein-A and protein G. Forth International Veterinary Immunology Symposium, Davis, California, USA, 16.–21.7.95
- Lunn, D. P., Holmes, M. A. und Duffus, W. P. H. (1993): Equine T-lymphocyte MHC II expression: variation with age and subset. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 35, 225–238
- Lunn, D. P. (1995): Second equine antigen workshop. Summary presentation. Forth Veterinary Immunology Symposium, Davis, California, USA, 16.–21. 7. 1995
- Martens, J. G., Martens, R. J. und Renshaw, H. W. (1988): Rhodococcus (Corynebacterium) equi: bactericidal capacity of neutrophils from neonatal and adult horses. *Am. J. Vet. Res.* 49, 295–299
- Morris, D. D., Gaulin, G., Strzemienski, P. J. und Spencer, P. (1987): Assessment of neutrophil migration, phagocytosis and bactericidal capacity in neonatal foals. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 16, 173–184
- Nelson, K., Olsen, C. W., Schram, B. R., McGregor, M. W., Hinshaw, V. S. und Lunn, D. P. (1995): Antibody isotypes and protection induced by influenza virus infection versus vaccination. Forth International Veterinary Immunology Symposium, Davis, California, USA, 16.–21.7.95
- Oikawa, M., Kamada, M., Yoshihara, T., Kaneko, M. und Yushikawa, T. (1991): Clinico-pathological analysis of foal diseases from 237 autopsy cases. *Kitasato Arch. Exp. Med.* 64, 149–156
- Perryman, L. E., McGuire, T. C. und Torbeck, R. L. (1980): Ontogeny of lymphocyte function in the equine fetus. *Am. J. Vet. Res.* 41, 1197–1200
- Perryman, L. E., Wyatt, C. R., Magnuson, N. S. und Mason, P. H. (1988): T lymphocyte development and maturation in horses. *Anim. Genet.* 19, 343–348
- Reis, K. J. (1989): A hemolytic assay for the measurement of equine complement. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 23, 129–137
- Wagner, B., Radbruch, A., Richards, C. und Leibold, W. (1995): Monoclonal equine IgM and IgG immunoglobulins. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 47, 1–12
- Wichtel, M. G., Anderson, K. L., Johnson, T. V., Nathan, U. und Smith, L. (1991): Influence of age on neutrophil function in foals. *Eq. Vet. J.* 23, 466–469

H.-J. Schuberth  
W. Leibold

Arbeitsgruppe Immunologie der  
Tierärztlichen Hochschule Hannover,  
Bischofsholer Damm 15  
D-30173 Hannover  
Deutschland