

Veränderte immunologische Reaktionen bei Retinopathia pigmentosa

H. Hammer, I. Joó, J. Mohay und I. Ratkay

Universitäts-Augenklinik, Szeged (Direktor: Prof. Dr. I. Süveges), Ungarn

Zusammenfassung. Bei 18 an Retinopathia pigmentosa (RP) leidenden Patienten und 9 immunologisch gesunden Personen wurden die immunologischen Reaktionen gegen verschiedene Retinaantigene, das Uveapigment und das Alpha-Kristallin sowie das Verhältnis der zirkulierenden T-Lymphozyten und deren Reaktivität mit Hilfe des Leukozytenmigrationstests untersucht. Bei RP üben die vorwiegend Stäbchen enthaltende Retinafraktion und das Uveapigment eine Hemmung der Leukozytenmigration aus, während die übrigen Retinaantigene und das Alpha-Kristallin keine Migrationshemmung bewirkten. Neben einer normalen Phytohemagglutininreaktivität und Suppressoraktivität hat sich das Verhältnis der T-Lymphozyten in der Zirkulation unserer Patienten geringfügig vermindert erwiesen.

Schlüsselwörter: Retinopathia pigmentosa, Autoimmunität, Uvea-Antigene, zelluläre Immunität.

Altered Immunological Reactions in Patients Suffering from Retinitis pigmentosa

Summary. Immunological investigations were carried out in 18 patients (9 children and 9 adults) suffering from clinically well-documented retinitis pigmentosa. Significant leucocyte migration inhibitory effects of rod outer segments and uveal pigment were observed in all patients. The proportions of E-rosette forming T cells was found to be reduced, while their phytohemagglutinin reactivity and the activity of short-living suppressor cells were in the normal ranges. These results seem to suggest a pathogenetic role of the altered cellular immunity in retinitis pigmentosa.

Key words: Retinitis pigmentosa, autoimmunity, uveal antigens, cell-mediated immunity.

Einleitung

Im Laufe der immunologischen Untersuchung der Retinopathia pigmentosa (RP) haben mehrere Autoren autoimmune Prozesse und weitere immunologische Abweichungen beobachtet. Die Ergebnisse sind allerdings oft widersprüchlich, inkonsequent, und bisher ist es noch nicht geklärt, gegen welches Retinaantigen der eventuelle Autoimmunprozeß gerichtet ist. Deshalb wurden in der vorliegenden Arbeit die zellulären Autoimmunreaktionen gegen die mittels Ultrazentrifugierung isolierten subzellulären Membranantigene der

Retina mit Hilfe des Leukozytenmigrationstests bei RP-Patienten untersucht. Zwecks Beurteilung der immunologischen Reaktivität der Patienten wurden das Verhältnis der zirkulierenden T-Lymphozyten, deren Phytohemagglutininreaktivität und die Aktivität der kurzlebigen Suppressorzellen bestimmt.

Methoden

Patienten: Die Untersuchungen erfolgten an 18 Patienten mit klinisch typischer RP. Als Kontrollen wurden 9 immunologisch gesunde Personen ähnlichen Alters untersucht.

Antigene und Mitogene: Nach Homogenisierung in 0,3 M Zuckrose wurden 5 Fraktionen aus in Licht adaptierter Rinderretina mittels Ultrazentrifugierung (Beckmann L8 55 Ultrazentrifuge; Zuckrosegradient: 75 000 g; 2 Stunden) separiert [10].

Die 1. *Retinafraktion* enthielt vorwiegend äußeres Photorezeptorsegment (größtenteils Stäbchen), die 2. *Fraktion* Plasmamembran, die 3. *Fraktion* kleinere Mitochondrien, die 4. *Fraktion* größere Mitochondrien und die 5. *Fraktion* endoplasmatisches Retikulum.

Die Herstellung des Uvea-Pigments [4] und des Alpha-Kristallins [6] der *Leukozyten-Migrations-Test* [5] und der *Lymphozyten-Transformations-Test* [4] erfolgten wie wir es früher mitgeteilt haben.

Die *Aktivität der kurzlebigen Suppressorzellen* wurde nach der Methode von Bresnihan und Jasini [1] gemessen.

Die T-Lymphozytenbestimmung erfolgte aufgrund der spontanen Rosettenbildung mit Scharf-erythrozyten (E-Rosetten).

Ergebnisse

Eine Leukozytenmigration hemmende Wirkung der aus dem Rindenaugen isolierten Antigene wurde in der Tabelle 1 zusammengefaßt. Der Migrationsindex war signifikant niedriger gegenüber Stäbchenantigenen und gegenüber Uveapigment bei RP-Patienten als bei der Kontrollgruppe. Der bei 0,85 niedriger Migrationsindex war auch signifikant häufiger bei RP-Patienten.

Wir konnten gar nicht selten eine Migrationshemmung gegen Groß-Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum enthaltende Antigenfraktionen sowohl bei Gesunden, als auch bei RP-Patienten nachweisen. Zwischen den beiden Gruppen war der Unterschied allerdings nicht signifikant.

Tabelle 1. Die Leukozytenmigration hemmende Wirkung der Retinaantigene, des Uveapigments und des Alpha-Kristallins bei der Retinopathia pigmentosa

Antigene	Durchschnittlicher Migrations- Index \pm SD		P	Häufigkeit der MI < 0,85 — Falle		P
	RP	Gesunde		RP	Gesunde	
Photorezeptoren (2 μ g Protein/ml)	0,86 \pm 0,16 n = 18	0,96 \pm 0,04 n = 9	< 0,06	8/18	0/9	< 0,05
Plasmamembran (2 μ g Protein/ml)	0,86 \pm 0,16 n = 18	0,96 \pm 0,10 n = 9	> 0,05	4/18	0/9	> 0,05
Kleinere Mitochondrien (2 μ g Protein/ml)	0,86 \pm 0,17 n = 18	0,93 \pm 0,10 n = 9	> 0,05	5/18	1/9	> 0,05
Größere Mitochondrien (4 μ g Protein/ml)	0,86 \pm 0,17 n = 17	0,89 \pm 0,10 n = 9	> 0,05	7/17	2/9	> 0,05
Endoplasmatisches Retikulum (4,5 μ g Protein/ml)	0,83 \pm 0,19 n = 17	0,91 \pm 0,13 n = 9	> 0,05	10/17	3/9	> 0,05
Uvea-Pigment (5 μ g/ml)	0,86 \pm 0,12 n = 17	1,04 \pm 0,13 n = 5	< 0,01	7/17	0/5	< 0,05
Alpha-Kristallin (40 μ g Protein/ml)	0,92 \pm 0,09 n = 10	0,94 \pm 0,07 n = 5	> 0,05	1/10	0/5	> 0,05

Tabelle 2. Das Verhältnis der T-Zellen, deren Phytohämagglutinin- (PHA)-Reaktivität und die Aktivität der kurzlebigen Suppressorzellen bei der Retinopathia pigmentosa

	RP	Gesunde	P
T-Zellen (%)	58 \pm 2,9 n = 14	69 \pm 3,2 n = 9	< 0,05
PHA-Stimulation cpm/10 ⁶ Lymphozyten	25 400 \pm 5 200	29 600 \pm 6 730	> 0,05
cpm/10 ⁶ T-Zellen	43 700 \pm 8 600 n = 12	42 800 \pm 10 200 n = 9	> 0,05
Suppressor-Index	3,2 \pm 0,7 n = 9	3,4 \pm 1,05 n = 8	> 0,05

Durch Klein-Mitochondrien enthaltende Retinafraktionen und durch Alpha-Kristallin wurde keine Migrationshemmung verursacht.

Die E-Rosetten bildende T-Lymphozytenzahl war bei RP-Patienten signifikant niedriger. Die PHA stimulierende Wirkung kurzlebiger Suppressorzellen stimmte bei RP und bei Gesunden vollkommen überein (Tabelle 2).

Diskussion

In unseren Untersuchungen haben die überwiegend Stäbchen enthaltende 1. Retinafraktion sowie das Uveapigment eine signifikante Hemmung der Leukozytenmigration in den RP-Patienten bewirkt. Dies steht im Einklang damit, daß das typischste klinische Symptom der Erkrankung die frühe Schädigung des peripheren Sehvermögens und die Pigmentdestruktion ist.

Die migrationshemmende Wirkung der übrigen Retinafraktionen und des Alpha-Kristallins war in beiden Gruppen gleich.

Zahlreiche Autoren haben bei RP-Patienten Immunreaktionen gegen Retinaantigene beobachtet. Brinkman und Mitarbeiter [2] sowie Heredia und Mitarbeiter [8] sahen eine Lymphozyten-stimulierende Wirkung der Retinaantigene (insbesondere bei den stäbchenhaltenden Fraktionen). Char und Mitarbeiter [3], die als Zielzellen Retina-Blastom-Zellen verwendeten, stellten eine erhöhte Lymphozyten-Zytotoxizität fest.

Das S-Antigen hingegen, das ein aus der Photorezeptorschicht stammendes organspezifisches Protein darstellt, stimuliert nach den Untersuchungen von Hendricks und Fishman die Lymphozyten der RP-Patienten nicht [7].

Auch die zelluläre Immunreaktivität der an RP leidenden Patienten ist in mehreren Laboratorien untersucht worden. Heredia und Mitarbeiter fanden eine verringerte T-Zellenzahl, eine niedrigere PHA-Reaktivität und Suppressoraktivität [8]. Der Mitteilung ist nicht zu entnehmen, ob die niedrigere PHA-Antwort eine Folge der verringerten T-Zellenzahl oder aber deren Schädigung ist. Auf eine funktionelle Schädigung der T-Zellen deutet die Beobachtung von Hooks

und Mitarbeitern wonach bei einem Teil der RP-Patienten die Immuninterferonbildung nachläßt [9]. Hendricks und Fishman fanden bei der Untersuchung mit monoklonalen Antikörpern neben dem Normalwert der B-Zellenrate eine niedrigere T-Zellenzahl, infolge der Verringerung der Helferzellen [7].

In unserem eigenen Untersuchungen (Tabelle 2) fanden wir nur einen geringen Rückgang des T-Lymphozytenverhältnisses. Bei der RP war der stimulierende Effekt des PHA niedriger als in der Kontrollgruppe, wenn die Thymidininkorporation auf 10^6 Lymphozyten bezogen wird (der Unterschied ist nicht signifikant). Die Verminderung des T-Zellenverhältnisses in Betracht genommen, stimmte sowohl die PHA-Reaktivität als auch die Aktivität der kurzlebigen Suppressorzellen in beiden Gruppen vollkommen überein. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, daß bei RP die immunologische Reaktivität — auch trotz der Autosensibilisation gegen die verschiedenen Antigene — nicht bedeutend geschädigt ist.

Literatur

1. Bresnihan B, Jasin EH (1977) Suppressor function of peripheral blood mononuclear cells in normal individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 59: 106–111
2. Brinkman CJJ, Pinckers AJLG, Broekhuysen RM (1980) Immune reactivity to different retinal antigens in patients suffering from retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 19: 743–750
3. Char DH, Bergsman DR, Rabson AS, Albert DM, Herberman RB (1974) Cell mediated immunity to retinal antigens in patients with pigmentary retinal degenerations. *Invest Ophthalmol* 13: 198–202
4. Hammer H (1971) Lymphocyte transformation test in sympathetic ophthalmitis and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol* 55: 850–852
5. Hammer H (1974) Cellular hypersensitivity to uveal pigment confirmed by leukocyte migration test in sympathetic ophthalmitis and the Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Br J Ophthalmol* 58: 773–776
6. Hammer H, Oláh M (1974) Cellular hypersensitivity to lenticular protein in lens-induced uveitis. *Albrecht v Graefes Arch Ophthalmol* 192: 339–344
7. Hendricks L, Fishman GA (1985) Lymphocyte subpopulations and S-antigen reactivity in retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 103: 61–65
8. Heredia CD, Vich JM, Hugueta J, Garcia-Calderon JV, Garcia-Calderon PA (1981) Altered cellular immunity and suppressor cell activity in patients with primary retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 65: 850–854
9. Hooks JJ, Detrick-Hooks B, Geis S, Newsome DA (1983) Retinitis pigmentosa associated with a defect in the production of interferon-gamma. *Am J Ophthalmol* 96: 755–758
10. Zimmermann WF, Daemen FJM, Bonting SL (1976) Distribution of enzyme activities in subcellular fractions of bovine retina. *J Biol Chem* 251: 4700–4705

Korrespondenz: Dr. H. Hammer, Augenklinik, Medizinische Universität Szeged, P.O.B. 407, H-6701 Szeged, Ungarn.