

16 Immunsystem

R. E. Voll, P. Lamprecht, K. Warnatz, H. Schulze-Koops, H.-H. Peter, W. J. Pichler

16.1 Physiologische Grundlagen der Immunfunktion

Merke



Die Immunologie befasst sich mit dem körpereigenen Abwehrsystem von Lebewesen, wobei neben Menschen und Tieren auch Pflanzen ein Abwehrsystem besitzen. Das Immunsystem dient in erster Linie der Erkennung und Eliminierung von Bakterien, Viren und ein- oder mehrzelligen Parasiten sowie der Neutralisation von Toxinen. Auch Zellen, die von Viren, intrazellulären Bakterien oder Parasiten infiziert sind, werden erkannt und zerstört.

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) und zytotoxische T-Zellen können unter bestimmten Umständen Tumorzellen erkennen und abtöten, besonders wenn diese Tumorzellen Virusantigene exprimieren. Ferner ermöglicht das Immunsystem dem Organismus, von Kommensalen besiedelt zu werden und in Symbiose mit zahllosen Mikroorganismen zu leben, ohne dass diese Mikroorganismen in den Organismus eindringen und seine Integrität verletzen. Kommensalen verbessern mit ihren Enzymen z. B. die Verdauung, vor allem aber kompetiert die Standortflora mit Pathogenen um Platz und Nährstoffe oder senkt den pH-Wert (Laktobazillen im vaginalen Bereich), wodurch ein unwirtliches Mikromilieu für Krankheitserreger entsteht.

Der großen Vielfalt der Krankheitserreger, die sich in Struktur und Aufbau, ihrem Verhältnis zum Wirt sowie ihrer Pathogenität unterscheiden, steht ein ebenso komplexes und vielschichtiges Abwehrsystem gegenüber. Das Immunsystem hat für jede Gruppe von Pathogenen spezifische und effiziente Abwehrmechanismen entwickelt.

16.1.1 Gliederung und Funktion des Immunsystems

Das Immunsystem besteht aus zahlreichen hochspezialisierten Zelltypen und löslichen Proteinen, die vielfältig miteinander interagieren, um den Organismus gegen Pathogene zu verteidigen. Letztlich nehmen praktisch alle Körperzellen an der Infektionsabwehr teil, z. B. im Rahmen der Immunüberwachung jeder Zelle durch die Präsentation von Peptiden aller produzierten Proteine in MHC-Klasse-I-Molekülen (MHC I) oder durch Produktion von Typ-I-Interferonen im Falle einer viralen Infektion.

Durch die Typ-I-Interferone werden Abwehrmechanismen in benachbarten Zellen aktiviert.

Normalerweise befinden sich die meisten Immunzellen im Ruhezustand, sie teilen sich nicht und verbrauchen kaum Energie. Zellen des angeborenen Immunsystems werden z. B. durch Bestandteile von Pathogenen wie Lipopolysacchariden (Bakterien) oder Mannan (Pilze), aber auch durch Alarmine, freigesetzt aus nekrotischen Zellen, aktiviert. **Alarmine** sind Proteine mit intrazellulärer physiologischer Funktion, die im Extrazellulärraum „Gefahr“ bzw. nekrotischen Zelltod anzeigen. Viele Hitzeschockproteine und das Zellkernprotein HMGB1 sind Alarmine, extrazellulär wirken sie wie proinflammatorische Zytokine.

Die Zellen des adaptiven Immunsystems bekämpfen einerseits direkt eingedrungene Pathogene, insbesondere durch Phagozytose, andererseits aktivieren sie das adaptive Immunsystem durch Antigenpräsentation, Expression costimulatorischer Moleküle und Zytokinsekretion. Die **Aktivierung der T- und B-Lymphozyten** ist strikt kontrolliert, um Autoimmunreaktionen oder unnötigen, oft schädigenden Immunreaktionen gegen harmlose Fremdstoffe vorzubeugen. Für die T-/B-Lymphozytenaktivierung werden neben dem Signal über den Antigenrezeptor sog. **costimulatorische Signale** benötigt. Die Zellen des angeborenen Immunsystems, vor allem die dendritischen Zellen, steuern die Immunantwort in die für das jeweilige Pathogen am besten geeignete Richtung (z. B. Th1-Antwort gegen intrazelluläre Pathogene wie *M. tuberculosis*, Th2-Antwort gegen Parasiten auf den Schleimhäuten).

Wir unterteilen das Immunsystem in das phylogenetisch ältere unspezifische oder angeborene (engl.: innate) Immunsystem und das phylogenetisch jüngere spezifische oder erworbene (engl.: adaptive) Immunsystem. Funktionell sind beide Komponenten eng miteinander verbunden und vielfach vernetzt, auch spielen viele Immunzellen sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Abwehrsystem eine zentrale Rolle (► Abb. 16.1). Die Abtötung von Pathogenen wird letztlich meist durch das angeborene Immunsystem bewirkt.

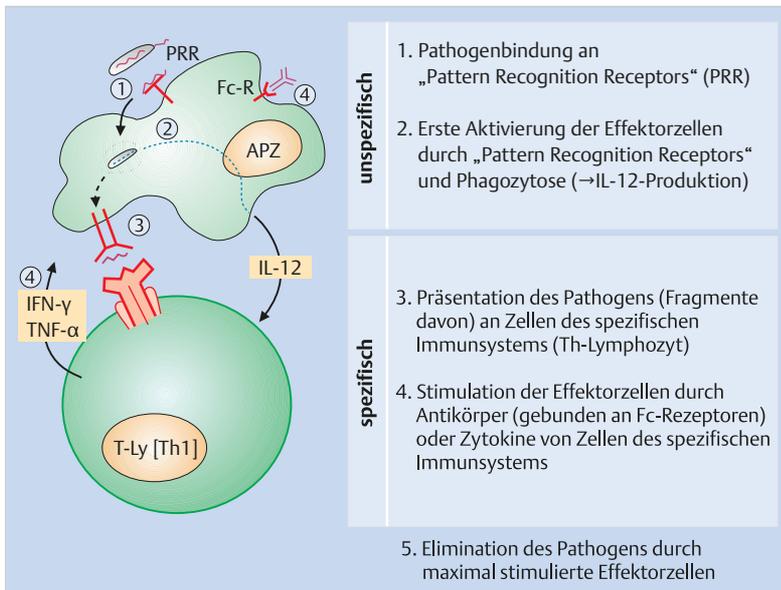


Abb. 16.1 Beziehung zwischen erworbenem spezifischem („adaptivem“) und angeborenem unspezifischem („innate“) Immunsystem. (APZ: antigenpräsentierende Zelle; IFN: Interferon; IL: Interleukin; T-Ly: T-Lymphozyt; TNF: Tumornekrosefaktor).

The story behind

Nicht nur multizelluläre Organismen oder Eukaryonten haben Abwehrmechanismen entwickelt. Schon Bakterien besitzen Restriktionsendonukleasen, die z. B. virale DNA von Bakteriophagen spalten, eigene bakterielle DNA jedoch unversehrt lassen, da diese entweder entsprechende Schnittstellen nicht besitzt oder die potenziellen Schnittstellen methyliert sind und daher nicht erkannt werden. Somit sind die bakteriellen Restriktionsendonukleasen eines der phylogenetisch ältesten biologischen Abwehrsysteme.

Angeborenes (unspezifisches, „innate“) Immunsystem

Das phylogenetisch sehr alte angeborene Immunsystem umfasst verschiedenste Abwehrmechanismen. Mehrzeller haben spezialisierte Oberflächenzellen, die Epithelzellen, die mit ihren **Tight Junctions** eine mechanische Barriere gegen Eindringlinge bilden. Der Mukus stellt auf Schleimhäuten eine weitere mechanische Barriere dar, zusätzlich enthält er antibakterielle Peptide und Enzyme wie das Lysozym, das die bakterielle Zellwand schädigt. Antimikrobielle Peptide wie die gegen Bakterien gerichteten Defensine finden sich auf Haut- und Schleimhäuten und in den Sekreten exokriner Drüsen. Antimikrobielle Peptide wirken direkt bakterizid bzw. fungizid auf ein breites Spektrum von Krankheitserregern. Im Falle einer viralen Infektion werden Typ-I-Interferone (z. B. Interferon α) freigesetzt, wodurch in benachbarten Zellen antivirale Programme aktiviert werden, um die Ausbreitung der Infektion zu verhindern [34], [38], [56].

Sind Bakterien in den Organismus eingedrungen, werden sie vom Komplementsystem attackiert. In Rahmen einer Kaskade enzymatischer Spaltungen der Komplementkomponenten wird der sog. **Membranangriffskomplex** (MAC: Membrane Attack Complex) gebildet, der die bakterielle Zellwand perforiert und somit die Bakterien direkt abtötet. Außerdem werden die Bakterien für eine effiziente Phagozytose markiert (Opsonisierung). Schließlich entstehen während der Komplementaktivierung chemotaktisch wirkende Peptide (C 3a und C 5a), die Entzündungszellen anlocken [34], [38], [56].

Phagozyten haben sich schon früh in der Evolution mehrzelliger Organismen entwickelt. Phagozyten wie neutrophile Granulozyten und Monozyten/Makrophagen fressen Mikroorganismen, vor allem nach Opsonisierung. Die neutrophilen **Granulozyten** sind von zentraler Bedeutung für die Bekämpfung von Infektionen mit Bakterien und Pilzen. Die **Monozyten/Makrophagen** sind nicht nur potente Fresszellen des angeborenen Immunsystems, sie präsentieren auch Antigene an T-Helferzellen und unterstützen deren Aktivierung durch costimulierende Signale. Besonders nach Interferon- γ -Aktivierung durch T-Zellen können sie auch intrazelluläre Erreger (z. B. Mykobakterien) abtöten. Somit stellen sie ein wichtiges Bindeglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem dar. Für weitere Details siehe Kap. 16.3.5.

The story behind

Der russische Zoologe und Immunologe Ilja Iljitsch Metschnikow (geb. 15. Mai 1845, verst. 15. Juli 1916) entdeckte um 1882 die Phagozytose und beschrieb sie als wichtigen Abwehrmechanismus gegen Pathogene. Er gab den Makrophagen ihren Namen, als Mikrophagen bezeichnete er die heute als neutrophile Granulozyten bezeichneten kleineren Phagozyten. Für die Entdeckung der Phagozytose und somit die erste Beschreibung von Zellen des angeborenen Immunsystems erhielt Metschnikow 1908, zusammen mit Paul Ehrlich, den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

Es gibt wahrscheinlich weniger als 100 **Pathogenrezeptoren** des angeborenen Immunsystems, eine verschwindend geringe Zahl, verglichen mit der enormen Rezeptorvielfalt des adaptiven Immunsystems. Die Antigenrezeptoren des angeborenen Immunsystems sind keimbahnkodiert, d. h., sie unterliegen nicht der somatischen Rekombination und Hypermutation. Diese Rezeptoren erkennen zumeist hochkonservierte Nicht-Protein-Strukturen, die charakteristisch für eine ganze Pathogengruppe sind (sog. pathogenassoziierte molekulare Muster [PAMP: Pathogen-associated molecular patterns]). Bei den erkannten Strukturen handelt es sich meist um Moleküle, die von essenzieller Bedeutung für die Krankheitserreger sind (z. B. Lipopolysaccharide, Mannan, doppelsträngige RNA etc.), sodass sie diese nicht verlieren/mutieren können, ohne gleichzeitig wichtige Funktionen einzubüßen. Pathogenrezeptoren sind entweder lösliche extrazelluläre Proteine (z. B. mannosebindendes Lektin [MBL]), zellmembranassoziierte (z. B. TOLL-like Rezeptoren) oder zytoplasmatische Rezeptoren (z. B. NOD-like-Rezeptorfamilie) [34], [38], [56].

Erworbenes (spezifisches, „adaptives“) Immunsystem

Höhere Vertebraten entwickelten neben den Mechanismen des angeborenen Immunsystems ein zusätzliches, hocheffizientes Abwehrsystem, das als spezifisches, erworbenes oder adaptives Immunsystem bezeichnet wird. Wir unterscheiden die B-Lymphozyten (B steht für das Organ der B-Lymphozytendifferenzierung, das Knochenmark [Bone Marrow], bzw. bei Vögeln die Bursa fabricii) und die T-Lymphozyten (T steht für den Ort der T-Lymphozytendifferenzierung, den Thymus)

B-Zellen erkennen mit ihrem B-Zell-Rezeptor, dem membranständigen Immunglobulin, sowohl lineare als auch konformationsabhängige Epitope unterschiedlichster chemischer Struktur. In den Keimzentren der Lymphknoten findet die Affinitätsreifung der B-Zell-Rezeptoren statt. Anschließend können sich die B-Zellen in Plasmazellen differenzieren, die dann große Mengen der löslichen Antikörper sezernieren.

T-Lymphozyten hingegen erkennen mit ihrem T-Zell-Rezeptor nur Peptidantigene, die in MHC-Molekülen präsentiert werden (► Abb. 16.1). T-Zell-Antigene stellen somit lineare Peptidantigene dar. Im Gegensatz zum B-Zell-Rezeptor der B-Lymphozyten gibt es bei den T-Lymphozyten keine Affinitätsreifung des T-Zell-Rezeptors.

Im Vergleich zum angeborenen Immunsystem besitzt das adaptive Immunsystem neue Qualitäten:

- **Somatische DNA-Rekombination, Hypermutation und klonale Selektion** erlauben es dem adaptiven Immunsystem, eine große Vielzahl verschiedener Rezeptoren zu generieren und somit gegen praktisch jedes Pathogen hochspezifische Lymphozytenklone mit hochaffinen Antigenrezeptoren zu entwickeln und selektiv zu expandieren.
- Beim erneuten Kontakt mit einem Pathogen kann dieses sehr rasch und effizient bekämpft werden. Diese **Gedächtnisfunktion** wird getragen einerseits durch Gedächtnis-T- und -B-Lymphozyten (Memory Cells), andererseits durch Plasmazellen, die lebenslang protektive Antikörper sezernieren können.
- Mithilfe der plazentagängigen mütterlichen **IgG-Antikörper** können die Nachkommen während der ersten Lebensmonate wirksam vor Infektionen geschützt werden (sog. Leihimmunität).

Das adaptive Immunsystem mit seiner durch Rekombination und Hypermutation entstehenden millionenfachen Rezeptorvielfalt bringt jedoch zwangsläufig auch ein großes Risiko mit sich: Es können Lymphozyten entstehen, deren Antigenrezeptoren gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Werden diese Lymphozyten nicht eliminiert oder inaktiviert, kommt es zu Autoimmunität und Autoimmunkrankheiten [34], [38], [56].

The story behind

Der Arzt und Immunologe Paul Ehrlich (geb. 14. März 1854, verst. 20. August 1915) hat nicht nur eine Färbemethode für Blutzellen eingeführt und eine Chemotherapie gegen die Syphilis entwickelt, sondern auch an der Entwicklung eines Heilserums gegen die Diphtherie entscheidend mitgewirkt, indem er die Arbeiten von Emil von Behring und Kitasato Shibasaburo u. a. durch Entwicklung einer Qualitätskontrolle und Standardisierung der Heilseren unterstützte. Ehrlich machte somit ihre klinische Anwendung als Heilmittel erst möglich. Mit seiner Seitenkettentheorie schuf er die Grundlage für das Verständnis der Antikörper und des spezifischen Immunsystems. Für seine Verdienste um die theoretischen Grundlagen des spezifischen Immunsystems und für die Standardisierung von Heilseren erhielt Paul Ehrlich, zusammen mit Metschnikow, 1908 den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

16.2 Allgemeine Pathophysiologie: Störungen der Immunfunktion

Die Komplexität des Immunsystems stellt seine Achillesferse dar. Die ausgeprägte Regulation des Immunsystems bzgl. Spezifität, Differenzierung, Selektion aufgrund von Selbst-/Nicht-Selbst-Unterscheidung, der klonalen Expansion von Zellen und der engen Kooperation der verschiedenen Mechanismen gibt Anlass zu vielschichtigen **Funktionsstörungen** (► Tab. 16.1). Klinisch unterscheidet man vor allem vier Formen:

- gestörte Infektabwehr (Immundefizienz)
- Reaktion des Immunsystems auf körpereigene Gewebstrukturen (Autoimmunität)
- überschießende Proliferation von Zellen v. a. des adaptiven Immunsystems (lymphoproliferative Erkrankungen und Lymphome)
- „unpassende“ Immunantwort auf harmlose Proteine oder andere Moleküle (Allergien)

Dabei ist zu betonen, dass bestimmte Störungen des Immunsystems häufig mehrere der genannten Folgen nach sich ziehen, sodass in derselben Person z. B. Immundefizienz, Autoimmunität und Lymphoproliferation als Zeichen der Fehlsteuerung des Immunsystems auftreten können.

Diese Störungen können sowohl genetisch, epigenetisch als auch umweltbedingt verursacht und ausgelöst werden. Interessanterweise sind monogenetische Ursachen einer Fehlsteuerung des Immunsystems vorwiegend bei Immundefizienz des Menschen identifiziert worden, während bei Autoimmunerkrankungen durch sog. genomweite Assoziationsstudien (GWAS) in erster Linie die Hypothese polygenetischer Ursachen verfolgt und beschrieben wurde. Auch bei Allergien wird von dem Zusammenwirken einer polygenetischen Veranlagung und der Beeinflussung durch Umweltfaktoren ausgegangen. Bei lymphoproliferativen Erkrankungen sind einzelne monogenetische Ursachen einer polyklonalen Expansion von Immunzellen bekannt, bei der klonalen Expansion maligner Zellen spielt immer die Akkumulation somatischer Mutationen in einer Zelle die entscheidende Rolle [39].

Tab. 16.1 Beispiele für Störungen der Immunfunktion.

| Störungen der Immunfunktion (Beispiele) | Pathomechanismus |
|---|--|
| Immundefekte | |
| Agammaglobulinämie | gestörte B-Zell-Reifung aufgrund monogenetischer Defekte |
| Neutropenie | gestörte Reifung oder gesteigerter Verbrauch von Neutrophilen, z. B. im Rahmen von genetischen Defekten, Chemotherapie, Autoimmunität gegen neutrophile Granulozyten |
| Autoimmunität | |
| IPEX | gestörte Differenzierung von regulatorischen T-Zellen aufgrund eines monogenetischen Defekts im FoxP3-Gen |
| systemischer Lupus erythematoses | gestörte Toleranz des adaptiven Immunsystems bei polygenetischem Hintergrund und verschiedenen Umweltfaktoren |
| Lymphoproliferative Erkrankungen | |
| ALPS | gestörte Apoptose aufgrund monogenetischer Defekte |
| Lymphome | gestörte Apoptose, Zellzykluskontrolle u. a. aufgrund von multiplen somatischen Mutationen |
| Allergien | |
| Heuschnupfen | IgE-vermittelte Typ-I-Reaktion bei polygenetischem Hintergrund und verschiedenen Umweltfaktoren |

ALPS: Autoimmune lymphoproliferative Syndrome;
IPEX: Immundysregulation, Polyendocrinopathy, Enteropathy, X-linked Syndrome

16.2.1 Immundefizienz

Merke



Eine Abwehrschwäche des Immunsystems besteht physiologisch bei Neu- und insbesondere Frühgeborenen und im hohen Alter. Während es im frühen Leben v. a. noch das Fehlen der Gedächtnisfunktion des Immunsystems ist, führt im Alter die zunehmende Einschränkung der breiten Primärantwort auf neue Antigene (z. B. auf die sich ständig wandelnden Grippeviren) zu einer erhöhten Infektneigung.

Immundefizienz kann **primär** bei genetischen Ursachen oder wesentlich häufiger sekundär auftreten. Ursachen einer **sekundären** Immundefizienz umfassen Erkrankungen, die die Immunfunktion beeinträchtigen (z. B. Tumoren, Diabetes mellitus, Infektionen wie HIV, Tuberkulose, CMV u. a.), den Verlust von Effektormolekülen oder Zellen des Immunsystems (z. B. Eiweißverlust mit Verlust von Immunglobulinen bei einer großen Proteinurie oder

schwerer Malabsorption des Darmes) und therapieassoziierte Schäden des Immunsystems (z. B. immunsuppressive Therapien mit Glukokortikoiden, Chemotherapie, Stammzelltransplantation). In der Klinik spielt zunehmend die therapieassoziierte Immundefizienz aufgrund aggressiverer Therapien eine wichtige Rolle [39].

Die schwerste Form eines angeborenen Immundefekts stellt der **schwere kombinierte Immundefekt (SCID)** dar, der unbehandelt im 1. Lebensjahr aufgrund schwerer Infektionen zum Tod führt. Insgesamt haben monogenetische Defekte des Immunsystems eine Assoziation bestimmter Teile des Immunsystems mit der Abwehr bestimmter Infektionen aufgezeigt (► Tab. 16.2).

► **Autoimmunität.** Autoimmunität bezeichnet die gestörte Regulation der Toleranz des Immunsystems gegen körpereigene Strukturen. Verschiedene Mechanismen können zu dieser fehlenden Toleranz führen. Diese werden in Kap. 16.8 beschrieben.

► **Lymphoproliferation.** Lymphoproliferation ist die Vermehrung lymphatischer Gewebes meist aufgrund der Expansion von Zellen des adaptiven Immunsystems. Diese tritt physiologischerweise im Rahmen einer akuten Immunantwort (z. B. zervikale Lymphknotenschwellung i.R. eines Racheninfekts) auf, ist aber zeitlich selbstlimitierend. Eine pathologische Lymphoproliferation kann aufgrund einer benignen, dann meist oligo- oder polyklonalen (von wenigen bzw. vielen Zellen ausgehenden) Vermehrung von Lymphozyten oder aufgrund einer malignen monoklonalen (von einer Zelle ausgehenden) Expansion entarteter Zellen (z. B. bei Lymphomen) bestehen.

Dabei ist entweder die Proliferation aufgrund vermehrter Wachstumsfaktoren oder einer Störung des Zellzyklus verstärkt oder das programmierte Absterben (Apoptose) der Zellen nach der Immunantwort vermindert, oder beide Mechanismen sind gestört. Ein monogenetisches Beispiel einer Erkrankung mit gestörter Apoptose ist das autoimmune lymphoproliferative Syndrom (ALPS) aufgrund heterozygoter Mutationen des apoptoseinduzierenden Rezeptors FAS [39].

► **Allergie.** Allergien sind Ausdruck einer Immunreaktion gegen meist harmlose Umweltbestandteile. Auch die Entwicklung eines unangemessenen Typs von Immunantwort kann zu Allergien führen, z. B. wenn man gegen Bienen- oder Wespengift statt neutralisierender IgG-Antikörper IgE-Antikörper mit folglich allergischer Reaktion vom Soforttyp entwickelt. Die Allergien werden in Kap. 16.9 erläutert.



Merke

Eine pathologische Infektneigung, Autoimmunität, unklare oder chronische Lymphoproliferation oder eine Inflammation unklarer Genese sind Zeichen einer gestörten Immunfunktion. Diese kann sowohl primär als auch sekundär auftreten. Die Art der Infektneigung sagt bereits etwas über die Art der Störung des Immunsystems aus. Autoimmunität ist Ausdruck der Fehlsteuerung des adaptiven Immunsystems.

Tab. 16.2 Infektionsprofil spezifischer monogenetischer Immundefekte.

| Störungen der Immunfunktion (Beispiele) | Immunologischer Defekt | Typisches Infektionsprofil |
|---|---|---|
| Antikörpermangel | | |
| Agammaglobulinämie | Fehlen aller Immunglobuline | rezidivierende v. a. bakterielle Infektionen der Schleimhäute, der Atemwege und des Darms |
| Komplementdefekt | | |
| angeborene Defekte C 7–9 | Störung des Membranangriffskomplexes | rezidivierende Infektionen durch bekapselte Bakterien, insbesondere Meningokokkenmeningitis |
| T-Zell-Defekt | | |
| schwerer kombinierter Immundefekt (SCID) oder HIV | deutliche Reduktion aller bzw. der CD4-T-Zellen aufgrund angeborener oder erworbener Erkrankung | ungewöhnliche Infektionen durch Erreger, die normalerweise zu keiner Erkrankung führen (opportunistische Infektionen) |
| Defekt der IL-17-produzierenden T-Zellen (Th 17) | | |
| monogenetische Defekte des IL-17, seines Rezeptors oder dessen Signalwegs | Fehlen oder Funktionsstörung IL-17-produzierender T-Zellen | rezidivierende Candida-Infektionen der Schleimhäute und Haut |
| Neutrophilen/Makrophagendefekt | | |
| angeborene Neutropenie oder septische Granulomatose | numerische oder funktionelle Störung der Neutrophilen | Sepsis, Abszesse, Pilzinfektionen |
| C 7–9: Complement 7 bis 9; CD: Cluster of Differentiation; CD4: T-Zellen, die positiv für Cluster of Differentiation 4 sind; HIV: Human Immunodeficiency Virus; Th 17: T-Helfer-Zellen, die IL-17 produzieren; SCID: Severe combined Immunodeficiency | | |

Tab. 16.3 Diagnostische Verfahren bei Immunkrankheiten, wobei erst eine sorgfältige Anamnese und klinische Untersuchung die gezielte Labordiagnostik ermöglichen.

| Immunstörung | Basisdiagnostik (Labor) | Spezialdiagnostik je nach Symptomen/Befunden |
|-------------------------------|---|---|
| Immundefekte | <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Leukozytendifferenzierung • IgG, IgA, IgM, IgE • infektiologische Diagnostik (HIV etc.; Cave: Bei Immundefekten, insbesondere mit defekter Antikörperantwort, versagt die Serologie! Direkter Erregernachweis durch Kultur oder Nukleinsäurenachweis) | <ul style="list-style-type: none"> • Immunphänotypisierung der Lymphozytensubpopulationen in der Durchflusszytometrie • IgG-Subklassen • Lymphknoten/Knochenmarksbiopsie • Bestimmung von Impfantikörpern bzw. Antikörperantwort vor u. nach Impfung (Protein- u. Polysaccharidantigene) • Komplementdiagnostik (gesamthämolytische Aktivität, ggf. Einzelkomponenten, MBL) • Produktion von Sauerstoffradikalen durch Granulozyten • Phagozytostests • genetische Diagnostik |
| Autoimmunkrankheiten | <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Leukozytendifferenzierung • Entzündungsparameter (BSG, CRP) • klinische Chemie je nach Symptomen | <ul style="list-style-type: none"> • Autoantikörperdiagnostik (z. B. ANA, ggf. Differenzierung) • krankheits-/organspezifische Autoantikörper je nach Symptomen • ggf. Genetik (z. B. HLA-B27) |
| autoinflammatorische Syndrome | <ul style="list-style-type: none"> • Blutbild mit Leukozytendifferenzierung • IgG, IgA, IgM, IgE • CRP, Procalcitonin, Ferritin • infektiologische Diagnostik | <ul style="list-style-type: none"> • Zytokinbestimmungen • Calprotectin im Serum • genetische Diagnostik • gezielte Therapieversuche (z. B. Colchicum, IL-1-Antagonisierung) |

ANA: antinukleäre Antikörper; MBL: mannosebindendes Lektin

V

16.2.2 Diagnostik

Für die Diagnose von Störungen des Immunsystems wie Immundefekten, autoinflammatorischen Syndromen oder Autoimmunkrankheiten ist eine sorgfältige **Anamnese** (und ggf. Fremdanamnese) einschließlich Familienanamnese (Konsanguinität, Hinweise auf Immundefekte oder Autoimmunerkrankungen) entscheidend. Fragen nach Art, Häufigkeit und Dauer von Infekten geben wichtige Hinweise, ob es sich um einen Phagozytendefekt, einen humoralen, T-zellulären oder kombinierten Immundefekt handelt.

Die **klinische Untersuchung** umfasst immer einen Ganzkörperstatus mit Beurteilung des Habitus, speziell hinsichtlich Dismorphien oder anderer Hinweise auf erbliche Syndrome. Haut und Schleimhäute, Tonsillen, periphere Lymphknoten sowie die Milz verdienen besondere Beachtung. Die Gelenke sind sowohl bei Immundefekten mit Immundysregulation als auch Autoimmunerkrankungen häufig beteiligt. Abgesehen von einem Basislabor ist die gezielte Labordiagnostik abhängig von den Symptomen (Übersicht in ► Tab. 16.3).

Am Ende der Stufendiagnostik steht bei den Immundefekten und periodischen Fiebersyndromen oft die Diagnosesicherung durch gezielte **Gendiagnostik**. Aber auch bisher unbekannte Gendefekte werden immer wieder identifiziert.

16.3 Angeborene Immunität

Merke



Unter dem Begriff der angeborenen (natürlichen oder unspezifischen; engl. innate) Immunität werden verschiedene, heterogene Schutzmechanismen gegen Umwelteinflüsse und Pathogene zusammengefasst (► Tab. 16.4). Die Abwehrmechanismen des angeborenen Immunsystems sind sehr effektiv und tragen dazu bei, dass die ständige Konfrontation mit Millionen von Mikroorganismen überwiegend asymptomatisch verläuft [34].

16.3.1 Physikalische Faktoren Physiologische Grundlagen

Der für sich genommen wichtigste Abwehrmechanismus gegen Eindringlinge ist die **physikalische Barriere** an der Oberfläche von Organismen. Ein intaktes Epithel mit spezialisierten Epithelzellen, die miteinander durch Tight Junctions fest verbunden sind, stellt für die meisten Mikroorganismen ein unüberwindbares Hindernis dar. Der normale Sekretfluss, z. B. durch das Flimmerepithel des Respirationstrakts unterhalten, entfernt nicht nur partikuläre Verunreinigungen wie Staub, sondern auch Krankheitserreger. Niesreflex und Diarrhö, initiiert z. B. durch IgE-getriggerte Histaminfreisetzung aus Mastzellen, können auch größere Parasiten entfernen. Der Fluss des sauren Urins verhindert das Aufsteigen von Bakterien durch die Harnröhre in die Blase.

Tab. 16.4 Komponenten des angeborenen Immunsystems.

| Komponenten | Beispiele |
|---|--|
| physikalische Faktoren | normale Fluss-/Strömungsverhältnisse, Flimmerepithelien, Husten/Niesen |
| natürliche Barrieren | intakte Haut, kommensale Keime auf der Haut oder im Gastrointestinal- und Genitaltrakt (kompetitiv mit pathogenen Keimen) |
| chemische Faktoren | Magensäure, niedriger pH der Haut (durch Corynebakterien), saurer Urin, Säure im Schweiß, Surfactant |
| antimikrobielle Enzyme und Peptide in Blut und Sekreten | bakterizide Enzyme wie Lysozym, Defensine; antimikrobielle Strukturen wie NET |
| Plasmaproteine | Komplement, α -Interferone, MBP, Defensine, Akute-Phase-Proteine (z. B. C-reaktives Protein) |
| Zellen | deren Wirkung durch Mediatoren des spezifischen Immunsystems gesteigert wird: Monozyten/Makrophagen, NK-Zellen sowie neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten |

MBP: mannosebindendes Protein; NET: Neutrophil extracellular Traps; NK: „Natural Killer“

Pathophysiologie

Immer wenn die Epithelbarriere der Haut und Schleimhäute verletzt ist, besteht höchste Infektionsgefahr. Besonders gefährlich sind **großflächige Epithelschäden**, bspw. bei höhergradigen Verbrennungen. Beim seltenen Kartagener-Syndrom, das ohne Situs inversus als primäre ziliäre Dysfunktion bezeichnet wird, besteht eine Dysfunktion der Zilien mit beeinträchtigtem Abtransport des Mukus aus den Atemwegen. Bronchiektasen, Bronchitiden und Sinusitiden sind die Folge. Obstruktionen der Harnröhre mit vermindertem Harnfluss prädisponieren zu Harnwegsinfektionen. Eine Wiederherstellung physiologischer Flussverhältnisse steht im Zentrum der Therapie, z. B. Prostataresektion bei Prostatahyperplasie.

Merke

Schädigungen der Barrierefunktion von Haut und Schleimhäuten sind ein häufiger Ausgangspunkt für meist bakterielle Infektionen. Je nach Art und Virulenz der Bakterien kann es zu lokalen oder systemischen Infektionen (bzw. Intoxikationen durch Endo- oder Exotoxine) kommen. Typische Beispiele sind die Superinfektionen mit *S. aureus* bzw. Herpes simplex bei atopischer Dermatitis oder nach Verbrennungsverletzungen.

16.3.2 Chemische Faktoren

Physiologische Grundlagen

Das saure Milieu auf der Haut (durch Corynebakterien), der Vagina (durch die Laktobazillen der sog. Döderlein-Flora) und des Magens verhindert die Vermehrung vieler Bakterien und Pilze, im sauren Milieu des Magens (pH 0,5–4) werden diese sogar großteils abgetötet. Das Surfactant in der Lunge reduziert nicht nur die Oberflächenspannung, sondern wirkt auch antibakteriell.

Merke

Defensine sind antimikrobielle kationische Peptide, die vor allem die Oberflächen von Haut und Schleimhäuten schützen. Sie könnten künftig auch als Antibiotika eingesetzt werden.

Pathophysiologie

Störungen der Standortflora (z. B. durch Antibiotika, übertriebenes Waschen) schaffen nicht nur Vermehrungsraum für Pathogene, sondern reduzieren auch den Säureschutz der Haut. Hierdurch kommt es zu verstärkter Infektanfälligkeit gegenüber Pilzen und Bakterien. Der Gebrauch von Protonenpumpeninhibitoren hebt die bakteriziden Eigenschaften des Magensafts auf und führt zu einer Zunahme von Atemwegsinfektionen, z. B. bei Patienten auf Intensivstationen, und gegenüber Clostridiendifficile-Infektionen.

16.3.3 Antimikrobielle Peptide (Defensine)

Physiologische Grundlagen

Die antimikrobiellen Defensine stellen eine stammesgeschichtlich sehr alte Abwehrform dar, die sich bei höheren Pflanzen und allen Tieren findet. Defensine sind kationische Peptide mit einer Länge von 33–47 Aminosäuren, die 3 Disulfidbrücken ausbilden. Sie dienen vorwiegend der Abwehr von Bakterien und Pilzen, können aber auch Viren und bakterielle Toxine neutralisieren. Die porenbildenden **β -Defensine** kommen nur bei Säugern vor und schützen besonders Haut und Schleimhäute. **α -Defensine** befinden sich in den Granula neutrophiler Granulozyten und werden von den Paneth-Zellen des Dünndarms sezerniert.

Das Defensin Plectasin zeigt eine hohe Wirksamkeit gegen zahlreiche Bakterien, besonders auch Pneumokok-

ken. Es wird als Breitspektrumantibiotikum entwickelt und wirkt auch gegen mehrfachresistente Bakterien.

Pathophysiologie

Möglicherweise ist der Morbus Crohn durch einen Mangel an β -Defensin 2 und 3 sowie α -Defensin mitbedingt, wodurch einerseits die Darmbarriere beeinträchtigt und andererseits das Mikrobiom verändert sein dürfte. Der beim Morbus Crohn beschriebene Defekt des intrazellulären Peptidoglycanrezeptors NOD2 wird für die verminderte Defensinbildung verantwortlich gemacht [36], [38].

16.3.4 Antimikrobielle Plasmaproteine

Physiologische Grundlagen

► **Komplementsystem.** Das Komplementsystem basiert auf Plasmaproteinen, die der Abwehr und Beseitigung von mikrobiellen Erregern dienen. Die Initiierung der proteolytischen Komplementkaskade führt zu einer schrittweisen Aktivierung von zuvor inaktiven Proteasen, deren Proteaseaktivität die jeweils nächste inaktive Enzymvorstufe (Zymogen) der Komplementkaskade proteolytisch aktiviert und schließlich in der sog. lytischen Terminalsequenz in die Bildung des porenbildenden terminalen Membranangriffskomplexes (MAC: Membrane Attack Complex) mündet. Die Insertion des MAC in die Zellmembran führt zur Lyse der Zielzelle. Abhängig von der Initiierung der Komplementaktivierung werden 3 **Komplementaktivierungswege** voneinander unterschieden [1], [15], [21]:

- antikörperabhängiger klassischer Aktivierungsweg
- durch mikrobielle Oberflächen initiiertes alternativer Aktivierungsweg
- durch das mannoselbindende Lektin (MBL) und Ficolin initiiertes lektininduzierter Aktivierungsweg; MBL und Ficolin sind lösliche Mustererkennungsrezeptoren (PRR: Pattern Recognition Receptors), die Kohlenhydratstrukturen auf mikrobiellen Oberflächen erkennen

► **Klassischer Komplementaktivierungsweg.** Der klassische Komplementaktivierungsweg wird durch Immunkomplexe, d.h. Antikörper-Antigen-Komplexe, aktiviert (► Abb. 16.2). Zuerst bindet die Komplementuntereinheit C1q an die Fc-Domäne eines Antikörpers, woraufhin durch eine konformationelle Strukturveränderung die Komplementkomponenten C1r und C1s aktiviert werden und nicht kovalent mit C1q assoziieren. Dies führt zur Aktivierung der autokatalytischen Aktivität von C1r. In einer proteolytischen Kaskade werden weitere Komplementkomponenten des klassischen Komplementaktivierungswegs durch den C1q-Komplex aktiviert ($C1qr2s2 \rightarrow C4 \rightarrow C2$). Schließlich bilden die Spaltprodukte C4b und C2a zusammen die klassische C3-Konvertase

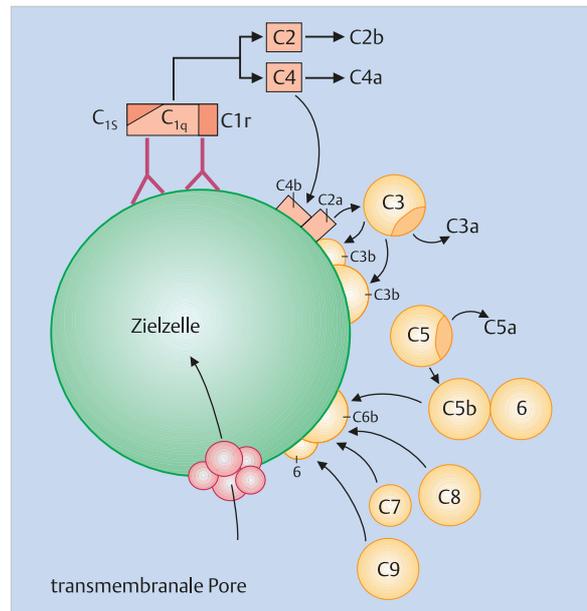


Abb. 16.2 Komplementaktivierung. Bei der sog. klassischen Aktivierung bindet die erste Komplementkomponente C1 mit ihrer Untereinheit C1q an die Fc-Abschnitte zweier benachbarter Antikörpermoleküle (IgG oder IgM). Dadurch wird C1 zu einer Esterase ($C1qr2s2$) und spaltet 2 weitere Komplementproteine C4 und C2. Jeweils ein Spaltstück des C2 und des C4 bilden zusammen ein Enzym ($C4b2a$), die C3-Konvertase. Eine C3-Konvertase spaltet viele C3-Moleküle, sodass an dieser Stelle die Komplementaktivierung amplifiziert wird. Ein Spaltstück des C3, das C3b, kann unmittelbar nach seiner Entstehung eine kovalente Bindung, z. B. mit Zellmembranen oder geeigneten Proteinen, eingehen. C3b kann als Ligand für C5 die Komplementkaskade weiterführen; C5 wird ebenfalls durch die C3-Konvertase gespalten, wobei C5b und C5a entstehen. C4a, C3a und C5a bezeichnet man als „Anaphylatoxine“, da sie eine Degranulation von Mastzellen und neutrophilen Granulozyten bewirken können. C5a ist außerdem chemotaktisch, z. B. für Monozyten und Granulozyten, C5b bildet mit der Komponente C6 einen Komplex, der reversibel mit Membranen oder Lipoproteinen reagieren kann. Darauf folgt die Bindung von C7, C8 (damit wird bereits eine kleine transmembranale Pore gebildet) und schließlich von C9, womit eine größere und stabilere Pore entsteht.

tase C4b2a, das Schlüsselenzym für die weitere Komplementaktivierung.

Die C3-Konvertase spaltet C3. Es kommt zur Bildung von C3b, das Bakterien und Immunkomplexe „opsonisiert“ und so eine synergistische **Komplement- und Fc-Rezeptor-vermittelte Phagozytose** ermöglicht. Die Anaphylatoxine C3a und C5a lösen hingegen eine lokale Entzündungsreaktion durch eine rezeptorgetriggerte Vasodilatation, Chemotaxis und Degranulation von Mastzellen und neutrophilen Granulozyten aus. Die Komponenten C4b2a3b bilden die C5-Konvertase, die C5 in C5a und C5b spaltet. Über C5b werden die terminalen, nicht enzy-

matisch aktiven Komponenten der Komplementkaskade rekrutiert. An den entstehenden C5b-8-Komplex binden 10–16 C9-Moleküle und formen in der Zellmembran ein porenbildendes Polymer von ca. 100Å Durchmesser, den MAC. Durch die Porenbildung kommt es zu einer **osmotischen Lyse** der Zielzelle infolge des Einströmens von Wasser und Ionen mit konsekutiver Zellmembranruptur [1], [15], [21].

► **Alternativer Komplementaktivierungsweg.** Beim alternativen Aktivierungsweg („Properdinsystem“) läuft die Komplementaktivierung unabhängig von den Komponenten C1, C2 und C4 ab. Bindet C3b an mikrobielle Oberflächen, entsteht durch Bindung von Faktor B und nachfolgender Spaltung des Faktors B durch den Faktor D die alternative C3-Konvertase C3bBb, die C3 spaltet. Das Plasmaprotein Properdin (Faktor P) stabilisiert die alternative C3-Konvertase. Properdin wird aus sekundären Granula von neutrophilen Granulozyten in der Gegenwart von Pathogenen freigesetzt. Die alternative C3-Konvertase C3bBb bindet C3b kovalent und bildet so die C5-Konvertase C3bBbC3b. Dies resultiert wiederum in der Generierung des Spaltprodukts C5b, das zusammen mit den terminalen Komponenten des Komplementaktivierungswegs den MAC formt [1], [15], [21].

► **Lektininduzierter Komplementaktivierungsweg.** Ein weiterer C1q-unabhängiger, nicht klassischer Komplementaktivierungsweg wird durch Bindung der löslichen PRR mannosebindendes Lektin (MBL) an Mannose bzw. von Ficolin an N-Acetylglukosamin- und Lipoteichonsäurekomponenten auf Bakterienmembranen initiiert. Die an MBL und Ficolin bindenden MASP-1 und -2 (MASP: mannoseassoziierte Serinprotease) aktivieren Komplementkomponenten und initiieren die Formierung der C3-Konvertase C4b2a. Der weitere Komplementaktivierungsweg ist mit dem des klassischen Komplementaktivierungswegs identisch [1], [15], [21].

► **Komplementregulierende Proteine.** Die Aktivierung des Komplementsystems wird durch verschiedene antagonistisch wirkende Proteine kontrolliert und reguliert. Zu den Inhibitoren des klassischen und alternativen Komplementaktivierungswegs und des MAC zählen der C1-Esterase-Inhibitor (C1-INH), der Faktor H und das MAC-inhibierende Protein (CD59, engl. MAC-Inhibitory Protein = MAC-IP = Membrane Inhibitor of reactive Lysis = MIRL = Protectin). Der Faktor H konkurriert mit dem Faktor B bei der Generierung der alternativen C3-Konvertase und aktiviert den Faktor I, der C3b degradiert. Das MAC-IP verhindert die Insertion des MAC in die Zellmembran [1], [15], [21].

Pathophysiologie

► **Komplementdefizienz und Erkrankungen mit Beteiligung des Komplementsystems.** Hereditäre und erworbene Komplementfaktordefizienzen sind insbesondere mit bakteriellen Infektionen und weiteren Erkrankungen infolge inkompletter Opsonierung und Immunkomplexelimination vergesellschaftet. Bei vielen anderen Erkrankungen wird das Komplementsystem aktiviert (► Tab. 16.5).

Fazit



Während Defekte in den frühen Komponenten des klassischen Komplementwegs mit SLE assoziiert sind, bedingen Defekte der späten Komplementkomponenten C5–C9 (MAC) ein erhöhtes Risiko für Infektionen, besonders mit Neisserien.

16.3.5 Zellen des angeborenen Immunsystems

Monozyten-Makrophagen-System

Physiologische Grundlagen

Monozyten, die sich wie neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten unter dem Einfluss unterschiedlicher Zytokine und Wachstumsfaktoren aus Myeloblasten im Knochenmark differenzieren, verlassen die Blutzirkulation nach 12–24 h und migrieren ins Gewebe, wo sie zu Makrophagen („Riesenfresszellen“) reifen. Makrophagen sind langlebiger als neutrophile Granulozyten. Sie sind nicht terminal differenziert und können sich im entzündeten Gewebe weiter teilen. Sie stellen daher nach der in den ersten Tagen einer Entzündung dominierenden initialen Neutrophileninfiltration die nachfolgende dominante Effektorzellpopulation der natürlichen Abwehr dar.

In Abhängigkeit von ihrer Expression der Rezeptoren CD14 (Corezeptor für das LPS-bindende Protein und die Mustererkennungsrezeptoren TLR4 und MD-2) und CD16 (FcγRIII) und anderer Marker werden verschiedene **Monozyten-Subsets** voneinander unterschieden. „Klassische“ bzw. „entzündliche“ CD14⁺CD16⁻-Monozyten werden chemokinrezeptorvermittelt, einem chemotaktischen Gradienten folgend, in entzündliche Gewebsareale und Infektionsherde rekrutiert. Als Chemokin-Rezeptor fungiert hierbei CCR2, der Rezeptor für das Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1, CCL2). „Nicht klassische“ CD14⁺CD16⁺-Monozyten verbleiben im Blutgefäßsystem und patrouillieren entlang der Gefäßendothelien. Daneben werden intermediäre und weitere Monozytensubpopulationen von den klassischen und nicht klassischen Monozyten unterschieden.