

Immunsystem

Mihai Ancău

2.1 Überempfindlichkeitsreaktionen – 24

- 2.1.1 Typ I: Allergie – 24
- 2.1.2 Typ II: Zytotoxische Überempfindlichkeit – 26
- 2.1.3 Typ III: Antigen-Antikörper-Komplexe – 26
- 2.1.4 Typ IV: T-Zell-vermittelte Reaktionen – 27

2.2 Immunodefizienz – 27

- 2.2.1 Angeborene Immunodefizienz – 27
- 2.2.2 Erworbene Immunodefizienz – 28

Literatur – 29

2.1 Überempfindlichkeitsreaktionen

Nicht immer sind es Erreger, die in der Auseinandersetzung mit dem Immunsystem Schaden anrichten. Oft kommt es zu überschießenden Reaktionen gegen ansonsten harmlose Substanzen, sog. Überempfindlichkeitsreaktionen.

Die **Überempfindlichkeitsreaktionen** werden je nach Pathogenese in 4 Typen unterteilt (s. u.). Die Unterteilung ist zumindest insofern wichtig, dass man beim Verdacht auf eines der zugrundeliegenden Mechanismen eine gezielte Labordiagnostik einsetzen kann.

Die auslösenden Prozesse sind grundsätzlich die gleichen, die bei einer »normalen« Konfrontation des Immunsystems mit Infektionserregern aktiv sind. Im Falle der Überempfindlichkeitsreaktionen wird auch intaktes Gewebe von der überschießenden Immunantwort miterfasst (▣ Abb. 2.1).

2.1.1 Typ I: Allergie

■ Pathomechanismen

Voraussetzung für eine Allergie ist immer eine Sensibilisierung gegenüber einem auslösenden Antigen, dem **Allergen** (Staub, Pollen, Tierfell). Dabei regen T_H2 -Zellen durch Zytokine (**IL-4**) Antigen-spezifische B-Lymphozyten dazu an, sich zu Plasmazellen zu differenzieren. Im Rahmen ihrer Differenzierung erfahren die B-Zellen auch einen sog. Klassenwechsel dadurch, dass sie z. B. ihre IgM-Produktion auf IgE umstellen.

Tipp

Einen Klassenwechsel erfahren auch naive B-Zellen. Produzieren sie im naiven Stadium vor allem membrangebundene IgM und IgD, so wechseln sie als Plasmazellen zu löslichen IgG, IgA oder IgE, je nach Art der Zytokin-stimulation. Diagnostisch hilfreich ist, dass **IgM als Marker einer aktiven, vor kurzem stattgefundenen Infektion** dienen, wohingegen **IgG die längerfristige, verzögert eintretende und vom Immungedächtnis abhängige Antwort** darstellen (einschließlich Impfungen).

Normalerweise dient lösliches IgE vorwiegend der Parasitenabwehr. Es kann aber mittels F_c -Rezeptoren auf der Plasmamembran von **Mastzellen** verankert werden. Beim erneuten Kontakt mit einem Allergen wird das Allergen direkt von den membranständigen IgE gebunden. Der Vorgang löst die **Degranulation von Mastzellen** aus, welche **Histamin** und viele andere Entzündungsmediatoren freisetzen (Leukotriene, PAF, PGD_2 u. v. m.). Sie bewirken u. a. eine Vasodilatation, eine Permeabilisierung des Endothels und dadurch einen Plasma- und Zellübertritt in das Gewebe. Darauf beruhen die kardinalen Entzündungszeichen: **rubor** (Rötung), **calor** (Erwärmung), **dolor** (Schmerz), **tumor** (Schwellung), **functio laesa** (Funktionsbeeinträchtigung).

Zusätzlich treten Symptome, die für den Aufnahmeweg des Antigens spezifisch sind, auf: **Rhinitis** (Entzündung der Nasenmukosa), **Bronchokonstriktion** – Aufnahme über den Respirationstrakt; **Juckreiz, Erythem** (Rötung) **und Urtikaria** (Quaddelbildung) – Aufnahme über die Haut; **Bauchschmerzen, Durchfall** – Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt.

➤ **Allergien werden über IgE vermittelt.**

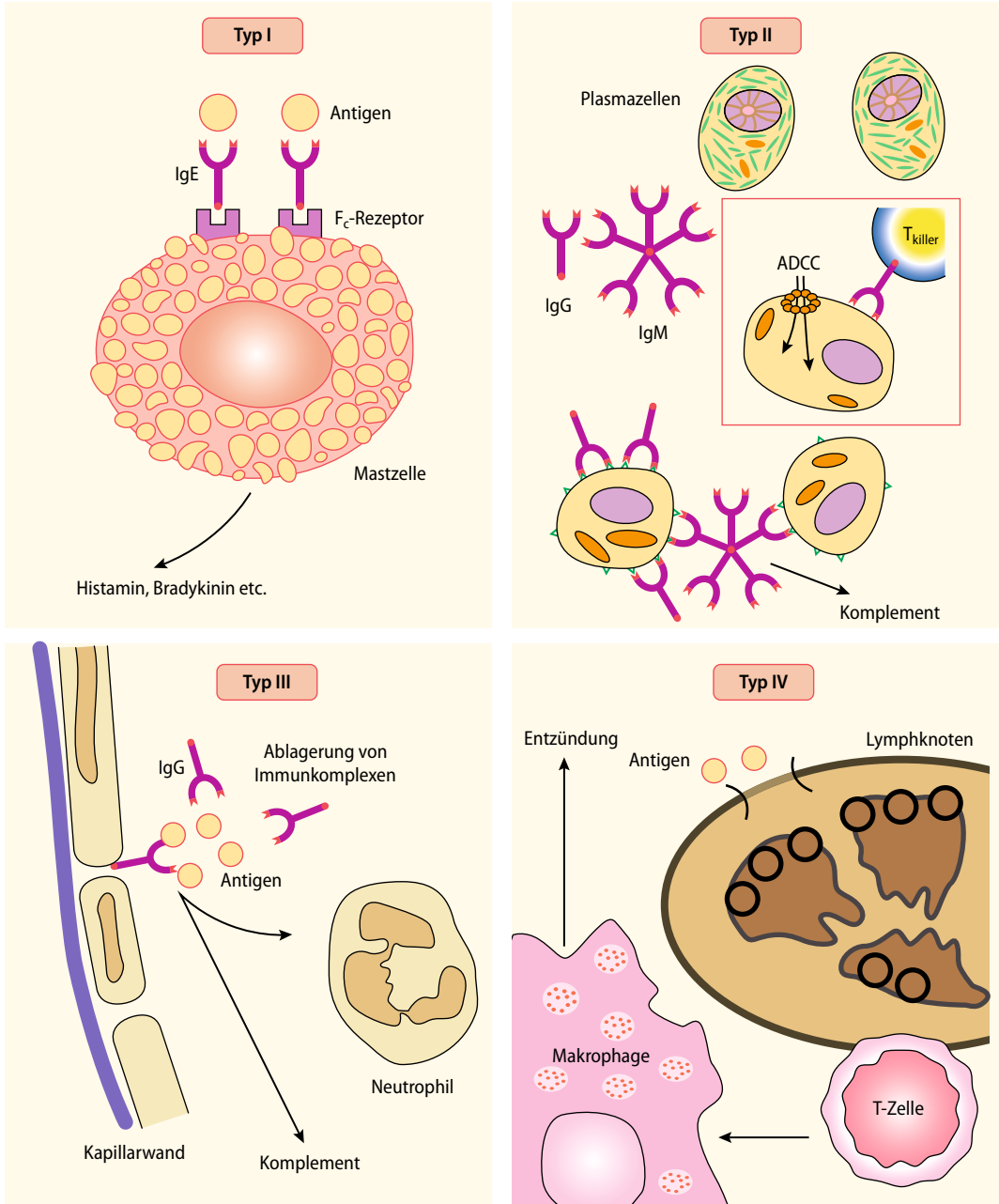
■ Gefürchtete Komplikationen

Die Ödembildung im Rahmen einer Allergie kann lebensgefährlich sein, sofern es erhebliche Ausmaße im Bereich des Respirationstraktes einnimmt (z. B. **Glottisödem**). Eine sofortige Intubation oder als Ultima ratio z. B. eine Koniotomie kann notwendig sein. Eine andere gefährliche Komplikation ist der **anaphylaktische Schock**. Er kommt dann zustande, wenn die allergische Reaktion systemisch verläuft und zu überschießender Zytokinausschüttung und konsekutivem Kreislaufkollaps führt (► Abschn. 8.13)

■ Therapieprinzipien

Neuerdings umfassen antiallergische Therapien Kombinationen mehrerer Ansatzpunkte, die sich aus der Pathophysiologie herleiten lassen:

- **Adrenalin** gegen die Vasodilatation (α_1 -Rezeptoren) und Bronchokonstriktion (β_2 -Rezeptoren),
- **Antihistaminika** zur Blockade der Histaminwirkung an H_1 -Rezeptoren (allergische Reak-



■ **Abb. 2.1** Haupttypen von Überempfindlichkeitsreaktionen

tionen hauptsächlich über den **H₁-Rezeptor** vermittelt),

- **Kortikosteroide** zur Hemmung der Zytokinproduktion durch Inhibition des Transkriptionsfaktors NFκB,

- **Aktivatoren der Adenylatcyclase und Hemmer der Phosphodiesterasen** (Theophyllin) lassen den intrazellulären cAMP-Spiegel ansteigen und stabilisieren außerdem Mastzellgranula gegen Exozytose.

■ Exkurs: Entstehungshypothesen

Die Gründe für eine Allergieentstehung sind vielfältig und nur teilweise bekannt. Möglich ist, dass der **genetische Hintergrund** und die **epigenetische Prägung (Hygiene-Hypothese)** bei Allergikern eine stärkere Vertretung von T_H2 -vermittelten zu Lasten von T_H1 -vermittelten Immunantworten induzieren.

Immunantworten von $CD4^+$ -Zellen werden normalerweise entweder durch T_H1 - oder durch T_H2 -Lymphozyten getragen. T_H1 produzieren u. a. **IFN γ** , welches Makrophagen aktiviert und die Induktion von T_H2 -Zellen hemmt. T_H2 produzieren v. a. **IL-10** und **TGF β** , welche die Induktion von T_H1 -Zellen wiederum unterdrücken.

Tip

Die Weichenstellung im Rahmen der Antwort der $CD4^+$ -Zellen wird deutlich am Beispiel der Lepra, eine durch das *Mycobacterium leprae* ausgelöste Infektion. Die Lepra kann auf zwei Arten verlaufen, tuberkuloid oder lepromatös. Bei der tuberkuloiden Lepra überwiegt eine starke entzündliche Gewebsreaktion, basierend auf Makrophagenaktivierung durch T_H1 -Zellen. Bei der lepromatösen Form dagegen überwiegt die T_H2 -Antwort. Die hier inaktiven Makrophagen enthalten in ihren Vakuolen überlebende Erreger, welche nicht von Antikörpern erreicht werden können. Diese Form ist deswegen gravierender.

2.1.2 Typ II: Zytotoxische Überempfindlichkeit

■ Pathomechanismen

Aus unterschiedlichen Gründen entstehen zuerst **IgM-** oder **IgG-Antikörper** gegen Zell- oder Matrixbestandteile. Aufgrund von Ähnlichkeiten zwischen endogenen und viralen oder bakteriellen Antigenen (*molecular mimicry*), können die entstandenen Antikörper gegen körpereigene Antigene gerichtet sein. Die Antikörper benetzen die Oberfläche von Zellen (z. B. Thrombozyten) oder die Basalmembran verschiedener Gewebe (z. B. Alveolarepithel, Nierenglomerulus) und aktivieren dabei das Kom-

plementsystem über den klassischen Weg (C1 bis C3). Folglich werden Zellen durch membranangreifende Komplexe (C5 bis C9) zerstört. Das ist der Fall bei der Hämolyse im Rahmen von Blutgruppenunverträglichkeiten, bei Myasthenia gravis – Antikörper gegen den nikotinischen Ach-Rezeptor (► Abschn. 11.1.2) oder bei Diabetes mellitus Typ I – Antikörper gegen Inselzellen des Pankreas (► Abschn. 10.4.1).

Autoantikörper müssen nicht unbedingt zytotoxisch wirken, um überhaupt eine Krankheitssymptomatik hervorzurufen. Das lässt sich am Beispiel des Morbus Basedow zeigen, bei dem die Antikörper unkontrolliert den TSH-Rezeptor durch Bindung aktivieren und somit zur Schilddrüsenüberfunktion führen (► Abschn. 10.2.1).

2.1.3 Typ III: Antigen-Antikörper-Komplexe

■ Pathomechanismen

Die Typ-III-Reaktionsform führt zur Organschädigung aufgrund der **Ablagerung von Antigen-Antikörper-Komplexen in Gefäßen**. Solche Komplexe treten nach bestimmten Infektionen (Streptokokken, Malaria) auf, sofern die Erreger nicht vollständig eliminiert werden, obwohl Antikörper dagegen in hohem Maß gebildet werden. Dass Antigen-Antikörper-Komplexe überhaupt gebildet werden, ist ein normaler Vorgang, der normalerweise zu keiner Symptomatik führt. Erst wenn die Antikörper weit im Überschuss zu den Antigenen vorliegen und die Abbaukapazität des retikulo-endothelialen Systems ausgeschöpft ist, kommt es zu der eigentlichen symptomatischen Typ-III-Reaktion.

Kausal für die Gefäßschädigung ist vor allem die **Aktivierung des Komplementsystems** durch die auf dem Gefäßendothel abgelagerten Komplexe. Sie lösen eine **Gefäßentzündung** aus (Vaskulitis), die sich in verschiedenen Organen manifestieren kann: Gelenke (Arthritis), Haut (Urtikaria), Lymphknoten (Lymphadenopathie), Muskel (Myositis) etc.

Tipp

Eine andere Art der Aktivierung des Komplementsystems findet sich beim hämolytisch-urämischem Syndrom (HUS) infolge der Infektion mit einem enterohämorrhagischen Stamm (EHEC) des Bakteriums *Escherichia coli*. Es ist die häufigste Ursache für ein akutes Nierenversagen bei Kindern. Hier wird durch bakterielle Lipopolysaccharide und Endotoxine **der alternative Weg** angekurbelt, nämlich durch die Faktoren B und D. Daher kann ihr Verbrauch im Serum diagnostisch richtungsweisend sein.

- **Beispiel: Rheumatoide Arthritis (RA)**

Die rheumatoide Arthritis ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die sich vor allem durch eine **chronisch progrediente Gelenkentzündung und -zerstörung** manifestiert. B-Zellen produzieren dabei Autoantikörper gegen Bestandteile der Synovialmembran, sodass es über Immunkomplexe zu einer Komplementaktivierung kommt (Typ-III-Reaktion). Die pathogenetische Rolle der B-Zellen wird durch mehrere Therapieansätze berücksichtigt.

Ungezielt kann versucht werden, die Proliferation aktivierter B- und auch T-Zellen durch Hemmung der Pyrimidinsynthese zu unterdrücken. **Leflunomid** hemmt relativ selektiv in Lymphozyten die Flavinmononukleotid-abhängige **Dehydrogenierung von Dihydroorotat**, wodurch der intrazelluläre UMP-Spiegel sinkt. Dadurch fällt die DNA- und RNA-Synthese der Zellen ab. Das Nebenwirkungsspektrum ist jedoch ähnlich der Zytostatika.

Eine gezieltere Therapie stellt neuerdings der Einsatz von chimären Mausantikörpern gegen B-Zell spezifischen Oberflächenmolekülen (chimär: lediglich die F_{ab} Region stammt von der Maus, der Rest ist humanes IgG). Rituximab greift gezielt das CD-20-Oberflächenprotein, welches selektiv auf sich differenzierenden B-Zellen exprimiert wird. Dadurch führt es zu einer Antikörper-vermittelten Zytotoxizität der B-Zellen (eine andere Typ-III-Reaktion), die eigentlich gegen die initiale autoimmune Typ-III-Reaktion bei rheumatoider Arthritis sehr effektiv ist.

2.1.4 Typ IV: T-Zell-vermittelte Reaktionen

Sie entspricht im Grunde dem Spektrum möglicher T-Zell-vermittelter Immunreaktionen, die normalerweise ihr Maximum ca. 48–72 Std. nach dem ersten Antigenkontakt bzw. umgehend bei Reexposition erreichen. Als Antigene fungieren in diesem Fall z. B. Medikamente, die an körpereigenen Proteinen als Haptene gebunden werden oder körperfremde Zellen eines transplantierten Organs. Das Antigen wird hierbei auf ganz normaler Weise von Makrophagen oder dendritischen Zellen im Lymphknoten den T_H1-Zellen präsentiert, worauf letztere durch **IL-3** und **GM-CSF** die Monozytenbildung und Differenzierung im Knochenmark anregen. Die entstandenen Monozyten wandern als Makrophagen in das Gewebe ein, wo sie u. a. durch **IFN γ** die Gewebsschädigung durch Proteasen und Oxidantien anregen. Beispiele dafür sind die Kontaktallergie (z. B. auf Metallen), aber auch die Tuberkulose, Lepra und die Organabstoßung bei Transplantationen.

Tipp

Werden naive T-Zellen von Antigen-präsentierenden Zellen aktiviert, so sezernieren sie **IL-2**, welches para- und autokrin ihre klonale Expansion und Differenzierung induziert. Die Hemmung der durch IL-2 in T-Zellen ausgelösten Signalkaskade wird somit zum Ziel von Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin A).

- ❓ — In welche Typen werden Überempfindlichkeitsreaktionen unterteilt?
- Geben Sie jeweils Beispiele für Typenspezifische Erkrankungen.

2.2 Immunodefizienz

2.2.1 Angeborene Immunodefizienz

- **Adaptative Immunität: Severe Combined Immunodeficiency (SCID)**

SCID ist ein heterogenes Syndrom, welchem mehrere gravierende Defekte des T-Zell-Systems zugrunde liegen können. Dadurch, dass die B-Zellen

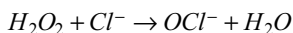
eine Aktivierung durch T_H2-Zellen für ihre klonale Expansion und Differenzierung brauchen, beinträchtigt ein Defekt der T-Zellen auch die B-Zellen (Begriff der **kombinierten** Störung). Mehrere Konstellationen können das Bild einer SCID hervorrufen:

- Inaktivierende Mutationen der **RAG-Gene**, die für die Rekombinasen kodieren, die in der Zusammenstellung der V-, D-, J- und C-Gene involviert sind. V-, D-, J- und C-Gene müssen zusammengefügt werden, um die Ausbildung von T-Zell Rezeptoren und von Immunglobulinen zu ermöglichen;
- Inaktivierende Mutationen des **IL-2 Rezeptors**, die eine Aktivierung naiver T-Zellen unmöglich machen;
- Gendefekte, die ein Mangel oder eine Funktionslosigkeit der **Adenosin-Desaminase** hervorrufen. Das Enzym nimmt eine wichtige Stellung beim Abbau von AMP ein. Aber auch AMP aus dem DNA-Abbau wird dadurch desaminiert. Beim Enzymmangel akkumuliert dAMP, welches dann zu dATP phosphoryliert wird, was wiederum die DNA-Produktion hemmt. Hierdurch hat v. a. die Teilungsfähigkeit der T-Zellen zu leiden.

➤ **Ein Defekt oder ein Mangel an Adenosin-Desaminase ruft eine schwere kombinierte Störung des Immunsystems hervor.**

■ **Angeborene Immunität: Myeloperoxidase-Mangel**

Die Myeloperoxidase (MPO) ist eines von mehreren Enzymen aus Neutrophilen, die vornehmlich der Zerstörung von Erregern mittels oxidativen Radikalen dienen. Dabei katalysiert die MPO die Produktion von Hypochlorit (OCl⁻) durch folgende Reaktion:



In der Folge ist die intrazelluläre Abtötung von Infektionserregern in Neutrophilen stark verlangsamt und es resultiert eine Anfälligkeit gegenüber normalerweise harmlosen Erregern (z. B. Pilzen).

2.2.2 Erworbene Immunodefizienz

■ AIDS

AIDS, kurz für *acquired immunodeficiency syndrome*, wird durch humane Immunodefizienzviren (HIV) verursacht. HIV sind Retroviren, die für die DNA-Synthese aus RNA eine virale **reverse Transkriptase** benötigen. Ihre DNA wird in das Wirtsgenom integriert, wo es in einem latenten Zustand **persistieren** und von noch keinem gegenwärtigen Virustatikum vollständig eliminiert werden kann. Eine HIV-Infektion ist zurzeit daher nur unterdrückbar und kann in ihrem Fortschreiten zeitweise gehemmt werden, ist aber nicht heilbar.

Zellinvasion und Replikation Die Lipidhülle des HIV enthält 2 Glykoproteine, gp120 und gp41. Gp120 bewirkt die selektive Andockung des HIV am Rezeptor **CD4** und gleichzeitig an Chemokinrezeptoren wie **CCR5** und **CXCR4**. Die Rezeptorkombination bedeutet, dass HIV vor allem **T-Helfer-Zellen**, aber auch Makrophagen infiziert. Dort durchläuft das HIV die klassischen Etappen der viralen Replikation in Wirtszellen: **reverse Transkription** des viralen Genoms, **Integration** in das Wirtsgenom, Aufbau von Virionen durch **Synthese viraler Proteine**, **Reifung** der viralen Proteine und **Freisetzung** neuer Virenpartikeln. Dadurch werden die infizierten Zellen letztendlich zerstört.

Tipp

Genetische Polymorphismen können einen **Mangel an CCR5-Rezeptoren** hervorrufen. Solche Mutationsträger sind somit weniger suszeptibel gegenüber HIV Infektionen.

Während der initialen Phase werden CD4⁺-Zellen infiziert und ihre Anzahl im Blut sinkt mit steigender Viruslast. Je nach der Stärke der Immunantwort kann die Viruslast für lange Zeit in Schach gehalten werden. Protektiv wirken dabei vor allem HIV-spezifische CD8-Lymphozyten. Tatsächlich werden Antikörper gegen gp41 und gp120 produziert, allerdings verfügt HIV über ausreichende Mechanismen der Immunevasion.

Immunevasion Ein Mechanismus der Immunevasion besteht darin, dass gp41 und gp120 sehr stark glykosyliert werden, was deren Bindung durch Immunoglobuline stark erschwert. Der zweite, wahrscheinlich wichtigere Mechanismus ist die Generierung von sog. viralen »Pseudospezies«. Die relativ hohe transkriptionelle Fehlerrate der reversen Transkriptase und die hohe Replikationsrate von HIV bewirken, dass die HI-Viren in einem Organismus eigentlich eine heterogene Population verschiedener Viruskclone ist, die sich u. a. in der Struktur von Membranproteinen unterscheiden. Statistisch gesehen werden immer einige davon einen Selektionsvorteil gegenüber dem Immunsystem oder Virustatika haben. Eine unzureichend aggressive Behandlung bewirkt also nur eine Selektion resistenter Klonen.

Komplikationen Im chronischen Verlauf kann die progrediente Destruktion von CD4⁺-Zellen solange kompensiert werden, bis das Regenerationspotential der hämatopoetischen Zellen des Knochenmarks ausgeschöpft ist. Die insuffiziente Immunität (**zellulär und humoral**) macht dann den Körper anfällig für **komplizierte Infektionen**, besonders der Atemwege, etwa durch Pilze, Protozoen oder Viren, die normalerweise nicht einmal pathogen sind. Außerdem werden spontan entartete Zellen im Organismus weniger effektiv entfernt, sodass zusätzlich noch ein erhöhtes **Risiko für Tumorerkrankungen** besteht (Kaposi-Sarkom, Non-Hodgkin-Lymphome).

➤ **HIV befällt CD4⁺-Zellen des Immunsystems (vorwiegend T_H-Zellen).**

Therapie Zahlreiche Pharmaka zielen auf jeweils unterschiedliche Etappen des viralen Infektionszyklus. Ein Beispiel für einen Hemmstoff der reversen Transkriptase ist Azidothymidin (AZT), ein künstliches **Analogon des Thymidins**. Es weist an der 3'-Position eine Azido- (N₃-) anstatt der üblichen Hydroxylgruppe (HO-) auf. Nach Phosphorylierung des AZT durch zelluläre Kinasen, wird das Produkt, AZT-Triphosphat, eher von der viralen Polymerase (rT) als von der zellulären für die DNA-Synthese benutzt. Die fehlende 3'-OH-Gruppe bewirkt einen **Kettenabbruch** bevorzugt in der viralen DNA, noch bevor sie integriert in das Wirtsgenom werden kann.

- ❓ — Welche Reaktion katalysiert die Myeloperoxidase neutrophiler Granulozyten?
 — Welchen Mechanismen der Immunevasion bedient sich HIV?

Literatur

- Aktories K, Forth W (2013) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 11. überarb. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer
- Battegay E, Aeschlimann A (2013) Siegenthalers Differentialdiagnose, 20. komplett überarb. u. aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme
- Fölsch UR, Kochsiek K, Schmidt RF (2000) Pathophysiologie. Berlin, Heidelberg: Springer
- Halwachs-Baumann G (2011) Labormedizin, 2. aktual. u. erw. Aufl. Wien, New York: Springer
- Herold G (2011) Innere Medizin. Köln: Herold
- Koolman J, Röhm KH (2009) Taschenatlas Biochemie des Menschen, 4. vollst. überarb. u. erw. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme
- Löffler G, Petrides P, Heinrich PC, Graeve L (2014) Biochemie und Pathobiochemie, 9. vollst. überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer
- Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2004) Taschenatlas der Pharmakologie, 5. vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme
- Lüllmann-Rauch R (2012) Taschenlehrbuch Histologie, 4. vollst. überarb. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme
- Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester GR (2007) Taschenatlas der Immunologie, 2. vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart, New York: Thieme
- Pfreundschuh M, Schölmerich J, Aepfelbacher M (2004) Pathophysiologie, Pathobiochemie, 2. Aufl. München: Elsevier, Urban & Fischer
- Siegenthaler W, Amann-Vesti B (2006) Klinische Pathophysiologie, 9. völlig neu bearb. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme
- Silbernagl S, Lang F (2009) Taschenatlas der Pathophysiologie, 3. vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme
- Wolfgang P (2013) Innere Medizin, 2. überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer



<http://www.springer.com/978-3-662-46713-8>

Klinische Grundlagen fürs Physikum

Ancau, M.

2016, XII, 204 S., Softcover

ISBN: 978-3-662-46713-8