



3

Grundlagen der Immunologie

Immunologie - Definition

Lehre von biologischen und biochemischen Grundlagen der körperlichen Abwehr von Krankheitserregern (Bakterien, Viren, Pilze, Parasiten) sowie von anderen, körperfremden Stoffen (Toxinen).



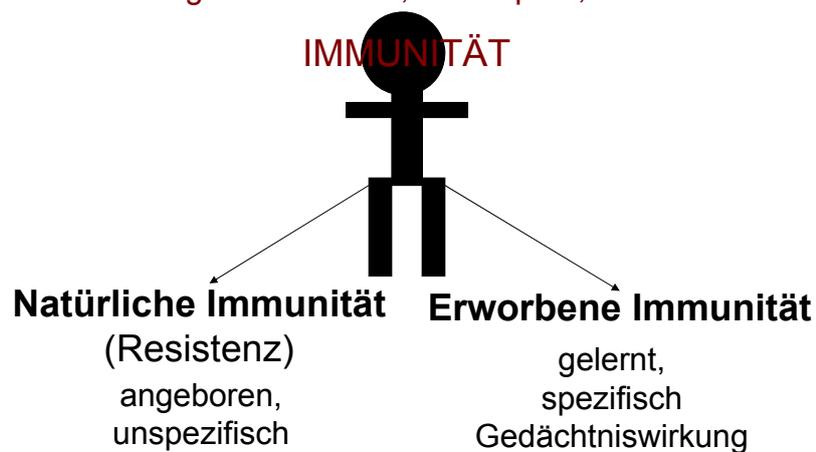
Kenntnisse über die Vorgänge und die Wirkung des Immunsystems

Geschichtlicher Hintergrund

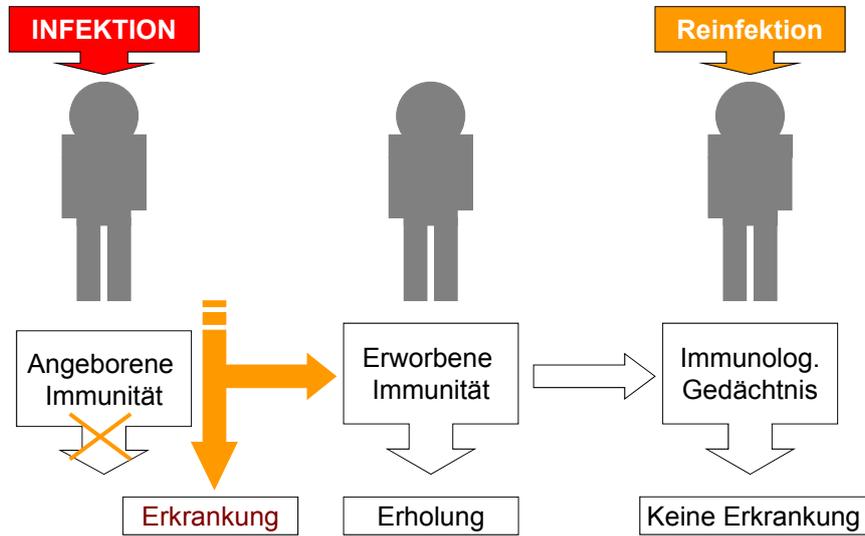
1901	Emil von Behring	Serumimmuntherapie
1905	Robert Koch	Entdecker d. Tuberkulose-Err. und d. Tuberkulins
1908	Paul Ehrlich Elie Metchnikoff	Theorie der Antikörperbildung Phagozytose
1930	Karl Landsteiner	Menschl. Blutgruppen
1951	Max Theiler	Gelbfieberimpfstoff
1957	Daniel Bovet	Antihistaminica zur Behandlung von Allergien
1960	F. McFarlane Burnet und Peter B. Medawar	Erworbene immunologische Toleranz
1972	Rodney R. Porter und Gerald M. Edelman	Chemische Struktur der Antikörper
1984	Cesar Milstein und Georges F. Köhler, Niels K. Jerne	Herstellung monoklonaler Antikörper
1987	Susumu Tonegawa	Genet. Basis der Antikörpervielfalt
1990	Joseph Murray und Donell Thomas	Transplantationsimmunologie

Natürliche und adaptive Abwehrfunktion

Barrieren und reaktive Moleküle, die Fremdsubstanzen oder Pathogene erkennen, bekämpfen, eliminieren



Spezifische „Kooperation“ im Immunsystem



mod. n. Mims et al.: Med. Mikrobiologie u. Infektiologie

Virulenz

Grad der Pathogenität eines Erregers (unter Berücksichtigung der Empfänglichkeit des Wirtes)

Virulenzkriterien

- Ansiedlungsfähigkeit
- Invasivität
- Toxinbildung
- Schwächung d. Organismus
- Beeinflussung d. Immunsystems

Pathogener Keim

Organismus

Abwehrkriterien

- Intaktheit d. Immunsystems
- Physikal. Barrieren
- Chemische Barrieren
- Antagonistische Mikroflora
- „Ausspülfunktion“

Biochemische und physikalische Barrieren

Haut (Epithelzellen)

pH-Wert $\begin{cases} \rightarrow \text{„Säuremantel“ (s.a. Mikroflora)} \\ \rightarrow \text{„Magensaft“} \end{cases}$ **...Mikrobiota**

Schleimhaut und Mucus (Schleim)

Tränen, Speichel, Nasensekret, Talg, Urin

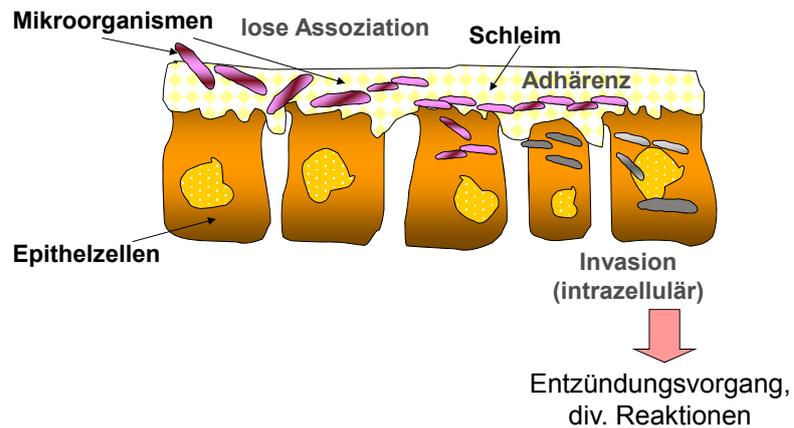
Brustmilch, Sperma, Lysozym, Lactoferrin

Antagonistische Mikroflora (kommensale Keime)



Abb.: Staphylococci in der Nasenschleimhaut

Schleimhautbarriere und bakterielle Infektion



mod. nach Madigan & Martinko: Brock - Mikrobiologie

Immunantwort

Die Immunantwort beginnt mit angeborenen, unspezifischen Antwortmechanismen von **Phagozyten**. Ob angeboren oder adaptiv, Immunreaktionen führen immer zu **Entzündungsprozessen** bzw. ggf. zur **Temperaturerhöhung** (im Extremfall: **septischer Schock**), um eine Ausbreitung von Pathogenen begrenzen.



?

Was passiert, wenn die physikalischen
und chemischen Barrieren überwunden werden

↓

PHAGOZYTOSE

„Fresszellen“ nehmen eingedrungene Partikel/Keime
auf und töten sie ab

Körpereigene Enzyme oder andere chemische Faktoren
schädigen die Partikel/Keime

Keime reagieren durch „Ausendung von Signalen“
z.B. „*toll-like receptors*“ (...Mustererkennungsproteine
auf Phagozyten, „pattern recognition receptors“),
chemotaktische Signale....locken Abwehrzellen an



?

Was passiert, wenn die physikalischen
und chemischen Barrieren überwunden werden

↓

KOMPLEMENTAKTIVIERUNG

Kaskadenartig ablaufender, enzymatischer Verdau,
der durch im Plasma vorhandene Faktoren
gesteuert wird

Wesentliche Komplementkomponente ist **C3**
(Bezeichnung der Komponenten mit **C**....)

Gemeinsame Aktion mit Phagozytose, die KA führt letztlich
zu einer akuten Entzündungsreaktion



Was passiert, wenn die physikalischen
und chemischen Barrieren überwunden werden



Extrazelluläre Abtötungsmechanismen

„**Natürliche Killerzellen**“ (Large Granular Lymphocytes),
die sich vor allem an virusinfizierte Zellen
anlagern (Glycoproteine an der Oberfläche)
Granula werden freigesetzt und perforieren in die
infizierte Zelle, um dort zum programmierten
Zelltod (*Apoptose*) zu führen



Was passiert, wenn die physikalischen
und chemischen Barrieren überwunden werden



Extrazelluläre Abtötungsmechanismen

„**Eosinophile Granulozyten**“ (**T-Lymphozyten**)
richten ihre Abwehrfunktion vor allem gegen Parasiten
(z.B. Helminthen)
Freisetzung der Granula zur Inaktivierung
der Parasiten



Was passiert, wenn die physikalischen und chemischen Barrieren überwunden werden



AKUTPHASENPROTEINE

Proteine, (z.B. „**C-reaktives Protein**“) deren Konzentration sich im Plasma erhöht, wenn bei einer Gewebsschädigung „Alarmstoffe“ und „Entzündungsmediatoren“ freigesetzt werden

Alarmstoffe: **Zytokine** (Interleukine...), **Tumor- nekrosefaktoren** (TNF), **Interferone** (IFN)

Ähnlich wie bei der Phagozytose spielen hierbei auch Rezeptoren eine wichtige Rolle

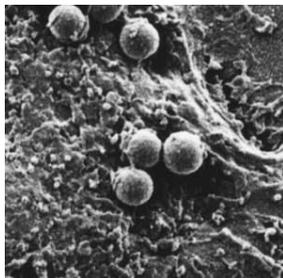
Phagozyten

Makrophagen

Granulozyten (polymorphkernige, Enzyme in Granula)

Spezielle intrazelluläre Wirkung gegen Bakterien

Spezielle Wirkung gegen Eiter erregende Keime (pyogene K.)

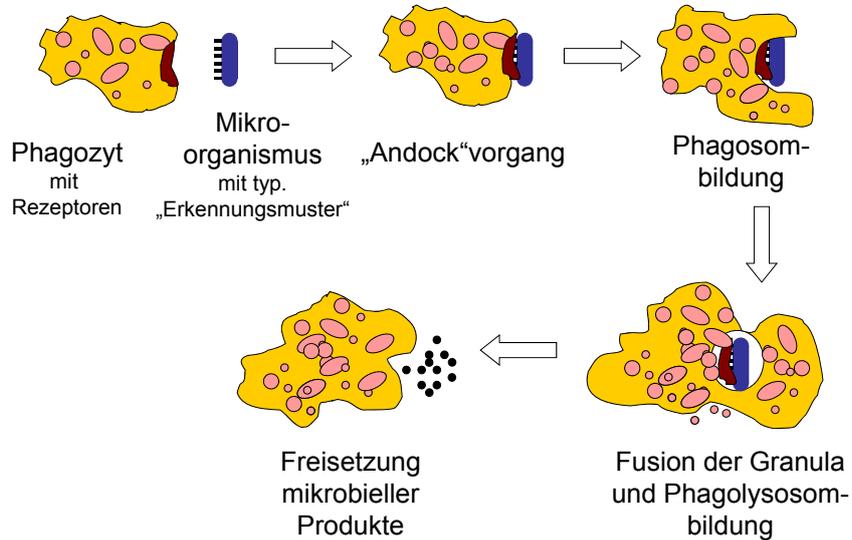


Bakterien in einer Makrophagenmatrix



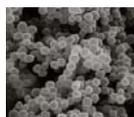
(...Metchnikoff)

Vorgang der Phagozytose



mod. n. Mims et al.: Med. Mikrobiologie u. Infektiologie

Schutzmechanismen pathogener Keime vor einer Phagozytose



Staph. aureus

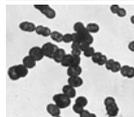
Carotinoide fangen aggressiven Singulett-sauerstoff ab

...von Mitochondrien, Entzündungszellen



Mycobacterium tuberculosis

wachsen innerhalb von Phagozyten



Streptococcus pyogenes

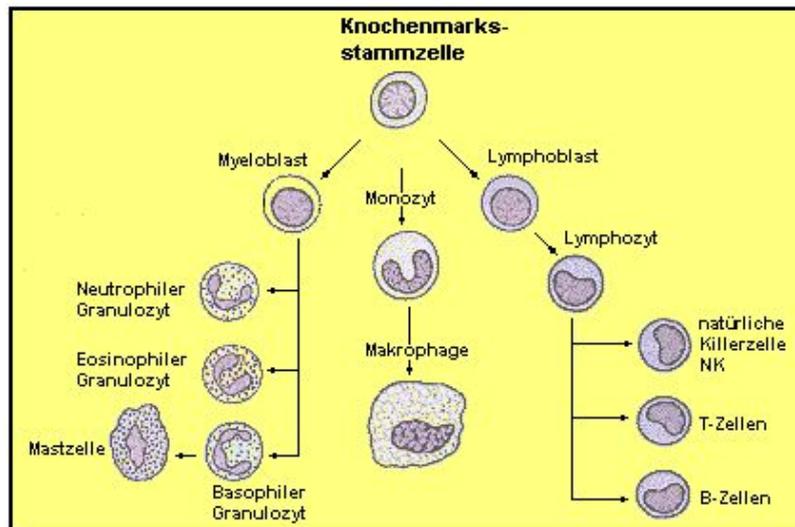
lysieren weiße Blutkörperchen
produzieren Leukocidine, töten Phagozyten ab



Streptococcus pneumoniae

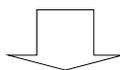
schützen sich durch Ausbildung einer Kapsel

Stammbaum der Immunzellen



Immunzellen – Zsf. der wesentlichen Kriterien

- Im wesentlichen 2 Vorläuferzellen:
 - Myeloide Zellen
 - Lymphoide Zellen
- Ursprung im Knochenmark (Stammzellen)
- Hohe Mobilität (...dringen rasch zum Geschehen vor)
- Adhärenzeigenschaften
- Adhäsionsmoleküle
- Wirkung in mehreren Phasen



„Wechselspiel“ zwischen angeborener und erworbener Immunität

Stammbaum der Immunzellen: Erklärung

Abwehrzellen

- Monozyten
- Makrophagen
- Granulozyten
 - Neutrophile
 - Eosinophile
 - Basophile
- B-Zellen
 - B-Lymphozyten
 - Plasmazellen
 - B-Gedächtniszellen
- T-Zellen
 - T-Helfer-Zellen
 - T-Suppressorzellen
 - T-Gedächtniszellen
 - Zytotoxische Zellen
- Natürliche Killerzellen (NK)

Funktion

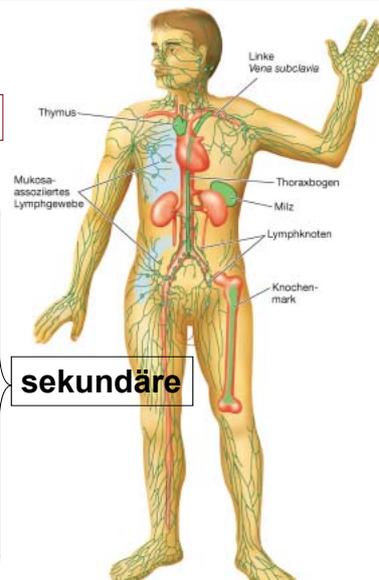
- Vorläufer der Makrophagen
- Phagozytieren (Gewebe, Lymphe)
- phagozytieren Bakt., Viren, Pilze im Blut
Abwehrzellen geg. Allergien, Parasiten
Abwehrzellen -----“-----
- Vorläufer von Plasma-u. Killerzellen
auf Antikörperproduktion spezialisiert
langlebige Zellen mit „Gedächtnis“
- aktivieren Plasmazellen
bremsen die Immunantwort
langlebige Zellen mit „Gedächtnis“
erkennen und zerstören von Viren
befallene und Tumorzellen
- greifen unspezifisch virusinfizierte und
Tumorzellen an

Organe des Immunsystems

- Knochenmark
- Thymus
- (Leber)
- Milz
- Mucosa-assoziiertes Lymphgewebe (MALT bzw. GALT)
- Mandeln
- Blutkreislauf
- Lymphatisches System
- Lymphknoten
- Kapillaren

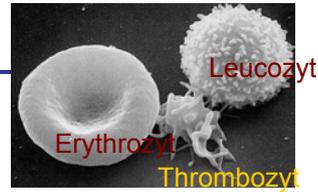
primäre

sekundäre



Aus: Madigan u. Martinko: Brock - Mikrobiologie

Erworbene Immunität



- Adaptiv, (erreger)spezifisch, maßgeschneidert
- **Antigen-Antikörper-Reaktion**
- **B-Lymphozyten** (neutrophile Granulozyten) und Immunglobuline (...„**humorale**“ Immunität“)
- Spezifische Eigenschaften der Immunglobuline
- Fähigkeit, auf wiederkehrende Antigen-Kontakte zu reagieren.....“immunolog. **Gedächtnis**“
- Bestimmte Antikörper sind auch an Phagozyten gebunden (...„Doppelwirkung“)
- **T-Lymphozyten** („**T-Zellen**“, eosinophile Granulozyten)

Immunglobuline

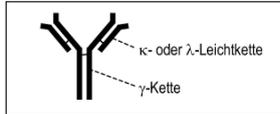
Immunglobuline sind **Antikörper**, die in der Lage sind, sich mit antigenen Determinanten zu vereinigen

Ig sind **Proteinmoleküle**, die **im Blutserum** sowie in **Körperflüssigkeiten** (z.B. Magensekret, Milch) vorkommen

Ein Serum, das spezifische Antikörper enthält, wird als **Antiserum** bezeichnet.

Aufgrund ihrer physikalischen, chemischen und immunologischen Eigenschaften werden Ig in **fünf Klassen** unterteilt

Biolog. Eigenschaften der Immunglobuline



Immunglobulin G

Mengenmäßig vorherrschend, erhöht bei akuten und chronischen Infekten, Systemisches Schutzglobulin im Serum, in Muttermilch

Immunglobulin A

Erhöht bei chronischen Infekten u. Autoimmunerkrankungen, immunolog. Schleimhautbarriere, Bindet Mikroorganismen im Serum, in diversen Sekreten

Immunglobulin M

Wirksam bei Bakteriämie, erhöht bei akuten Infekten im Serum

Immunglobulin D

Erhöht bei Autoimmunerkrankungen an der Oberfl. von B-Lymphozyten

Immunglobulin E

Allergenspezifisches Ig, erhöht bei Parasiteninfektionen

Immunprophylaxe und Vakzine



Definitionen

VAKZIN

abgeschwächt, keine Toxizität,
jedoch noch Immunogenität

Impfstoff aus lebenden, abgeschwächten, inaktivierten, entgifteten Toxinen oder Toxoiden von Erregern oder von immunogenen Teilen der Oberfläche oder des Erbgutes von Erregern

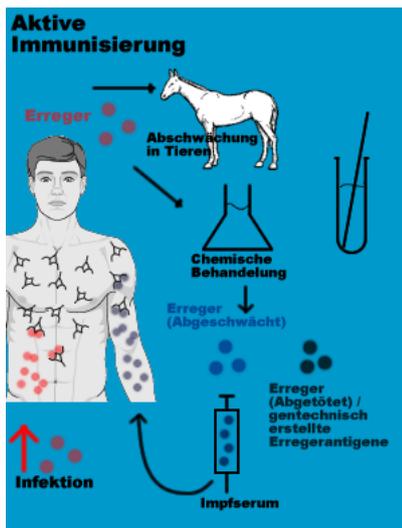
„vaccina“...latein.: von Kühen stammend

IMPfung

Vorbeugende Maßnahme gegen verschiedene Infektionskrankheiten

....künstliche Auslösung einer Immunität

Aktive **Passive**
Immunsierung

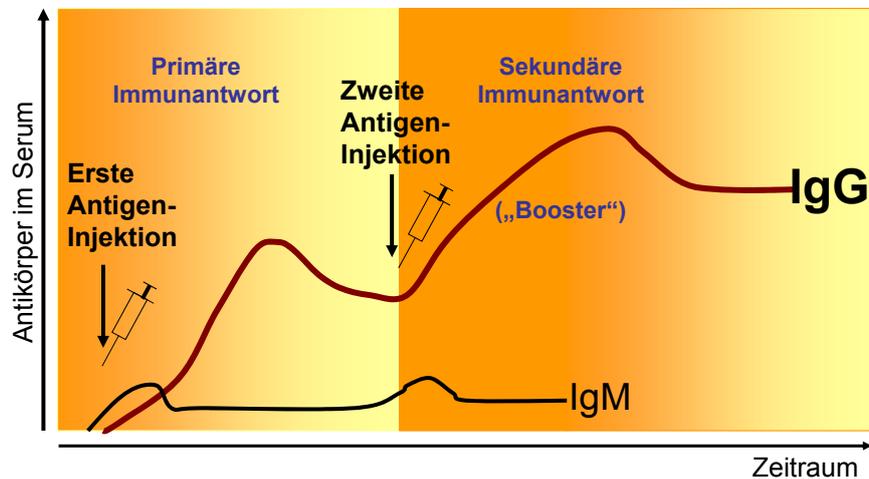


Abgetötete oder abgeschwächte Mikroorganismen führen eine spezifische Immunantwort herbei

Impfschutz langfristig bis lebenslang, Anwendung von „Boostern“, Neu: „piggy-back“-Impfstoffe (Gene von gefährlichen Viren in harmlose verpflanzt)

....löst die Produktion von Antikörpern plus spezialisierten T-Zellen aus

Primäre und sekundäre Immunantwort



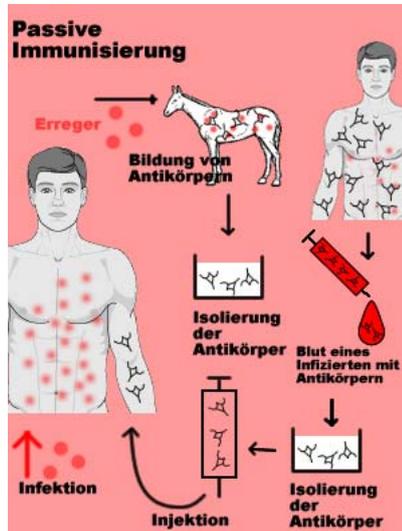
Besondere Impfstoffe (Auszug)

Konjugierte Impfstoffe

Bakterielle Erreger, die eine Polysaccharid-Außenhülle besitzen, bewirken nur eine schwache Immunantwort. Es werden Proteine an die Außenhülle gebunden, die die Reaktion des Immunsystems verstärken

Rekombinante Impfstoffe

Die physiologischen Effekte eines Mikroorganismus werden mit der DNA eines anderen Erregers gekoppelt, um so komplexen Infektionsprozessen entgegen zu wirken.



Antikörper eines immunen werden auf einen nicht immunen Organismus übertragen

Impfschutz kurzfristig und dosisabhängig, allergische Reaktionen möglich

Beispiele für Impfstoffe

- Typhus
- Paratyphus
- Tuberkulose
- Cholera
- Tollwut
- Hepatitis A
- Abgetötete Salmonellen
- Abgetötete Salmonellen
- Abgeschwächter Stamm von Mycobacterium tub. (BCG)
- Abgetötete Vibrionen oder Zellextrakte
- Inaktivierte oder abgeschwächte Viren
- Rekombinanter DNA-Impfstoff

Fehlgeleitete Immunreaktionen

ALLERGIEN

Antikörpervermittelte Überempfindlichkeit
(des Soforttyps)

Auftreten innerhalb von Minuten nach Kontakt
mit dem Antigen



Pollenkörner und Pilzsporen

Insektengifte

Bestimmte Nahrungsmittel  Siehe Liste gemäß VO 1169:2011

Tierexkreme

Hausstaubmilben

ATOPIE

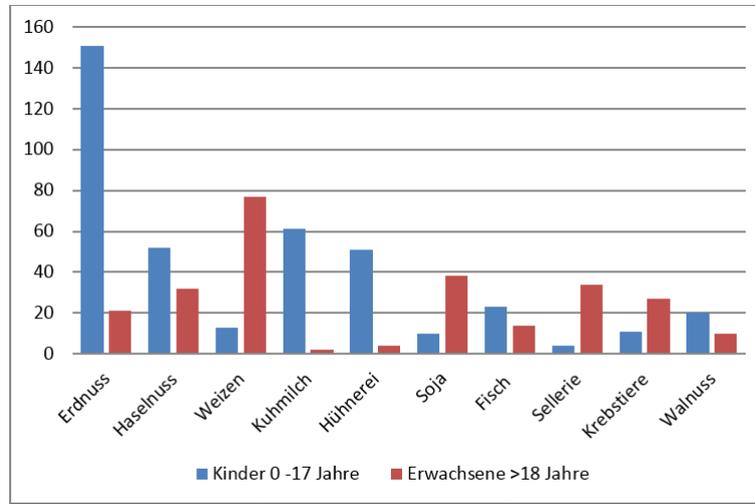
Neigung des Körpers zu Überempfindlichkeitsreaktionen

Die wichtigsten Nahrungsmittelallergene

- A: Glutenhaltiges Getreide und daraus gewonnene Erzeugnisse
- B: Krebstiere und daraus gewonnene Erzeugnisse
- C: Eier von Geflügel und daraus gewonnene Erzeugnisse
- D: Fisch und daraus gewonnene Erzeugnisse (außer Fischgelatine)
- E: Erdnüsse und daraus gewonnene Erzeugnisse
- F: Sojabohnen und daraus gewonnene Erzeugnisse
- G: Milch von Säugetieren und Milcherzeugnisse (inkl. Laktose)
- H: Schalenfrüchte und daraus gewonnene Erzeugnisse
- L: Sellerie und daraus gewonnene Erzeugnisse
- M: Senf und daraus gewonnene Erzeugnisse
- N: Sesam und daraus gewonnene Erzeugnisse
- O: Schwefeldioxid und Sulfite
- P: Lupinen und daraus gewonnene Erzeugnisse
- R: Weichtiere wie Schnecken, Muscheln, Tintenfische und daraus gewonnene Erzeugnisse

Gemäß Allergen-Kennzeichnungs VO 1169:2011

Lebensmittelallergien: Häufigkeitsverteilung



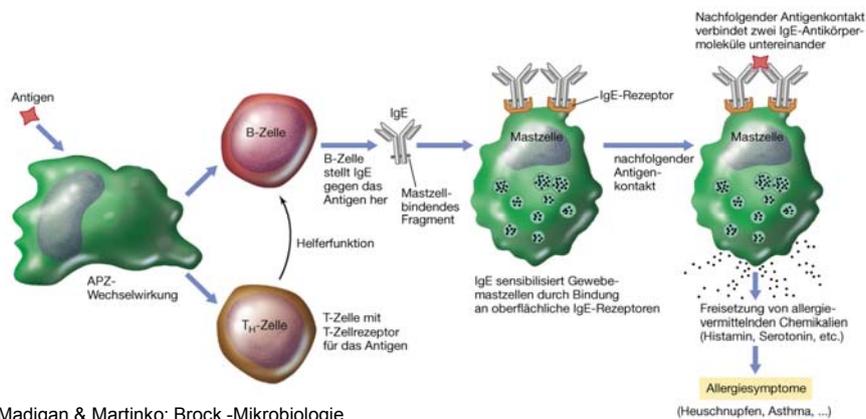
Sperrer, 2016

Allergien

Nicht unbedingt „Erfindung der Neuzeit“

(Hinweise: Hippokrates, 450 v.Chr.: ...Kuhmilch – Nesselsucht)

Schätzung: ca. 30% der Erwachsenen, 40% der Kinder leiden an Allergien



Nahrungsmittelallergie

- Krankhafte Symptome nach Nahrungsaufnahme
- Folge immunologischer Mechanismen
- Bildung allergenspezifischer Antikörper
- Bildung sensibilisierter T-Effektorzellen

SYMPTOME

Gastrointestinale	➤ Übelkeit Erbrechen Diarrhoe
Dermatologische	➤ Urticaria Ekzem Ödeme
Respiratorische	➤ Rhinitis Asthma
Andere	➤ Kopfschmerzen Kehlkopf-Ödem Blutdruckabfall Anaphylaktischer Schock

Dermatologische Symptome von Allergien



Anaphylaktischer Schock



- Lebensbedrohlicher Zustand als Folge einer allergischen Reaktion
- Kann zu Herz-Kreislaufversagen führen
- Massive Histamin- und Serotonin-Freisetzung führt zur Erweiterung der Blutgefäße und zur Kontraktion der glatten Muskulatur (Vasodilatation)
- Herzrasen (Tachykardie)
- Atemnot infolge Bronchialödem
- Übermäßige Schleimproduktion
- Atem- und Kreislaufstillstand

- **Gegenmittel: Adrenalin, Antihistaminika**

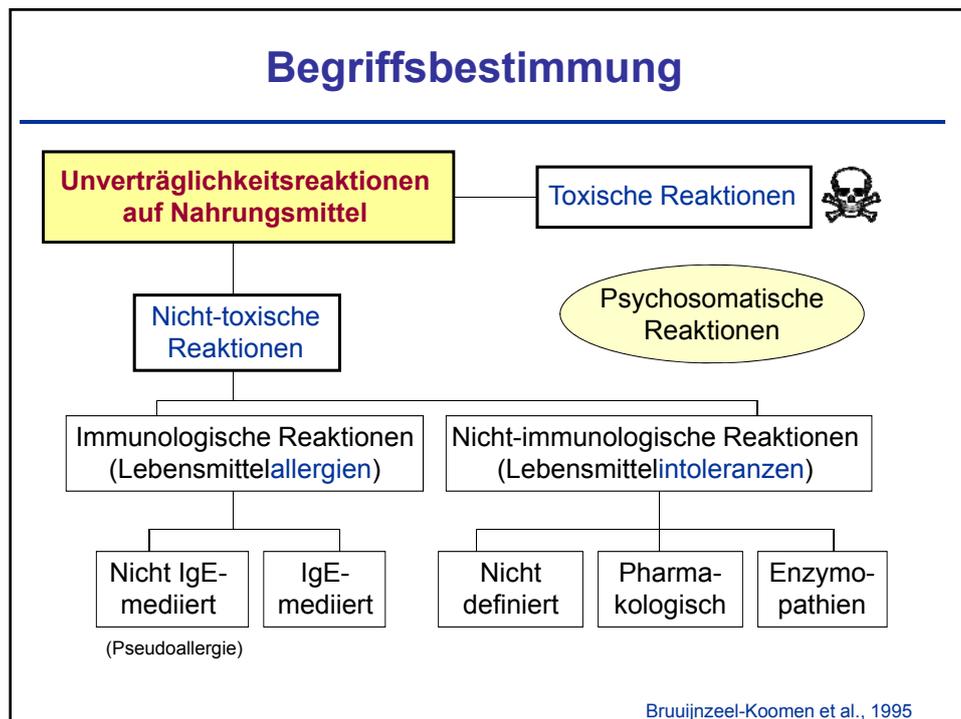
Nahrungsmittelallergien bei Kindern

Statistisches Erkrankungsrisiko
auf Grund der familiären Veranlagung:

- > 60% wenn beide Eltern die gleiche Allergie haben
- > 50% wenn beide Eltern Allergiker sind
- > 35% wenn ein Elternteil Allergiker ist
- > 20% wenn ein Geschwisterteil schon eine Allergie hat

Altmann-Brewe, 2001

Begriffsbestimmung



Idiosynkratische Reaktion

Schwer verlaufende Überempfindlichkeit auf von außen zugeführte Stoffe, die nicht auf eine immunologische Reaktion, sondern auf eine Fehlfunktion oder Nichtfunktion zurückzuführen ist

⇒ Pseudoallergie

Schwerer Verlauf: z.B. bei Favismus, nach Genuss von Hülsenfrüchten Schüttelfrost, hämolyt. Anämie, Schockzustand, Tod
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

Leichter Verlauf: z.B. Asthma auf Sulfite, Migräne auf Schokolade, Aggressiv werden auf Zucker, Übelkeit auf Natriumglutamat („China-Restaurant-Syndrom“)