

# Inhalt

## Zum Inhalt — V

## Haftungsausschluss — VI

<b>1</b>	<b>Die unterschiedlichen Abwehrsysteme — 1</b>
<b>2</b>	<b>Die mechanischen und funktionellen Körperschranken — 5</b>
2.1	Epithelien — 5
2.2	Binde- und Stützgewebe — 9
2.3	Kontrollierter Durchlass und Transport durch Epithelgewebe — 13
<b>3</b>	<b>Die angeborene Immunabwehr — 17</b>
3.1	Abwehrstoffe der Epithelien — 18
3.2	Wirkstoffe im Blut und in Gewebeflüssigkeiten — 20
3.2.1	Opsonine — 21
3.2.2	Faktoren des Komplementsystems — 23
3.2.3	Faktoren des Gerinnungssystems — 30
3.2.4	Faktoren des Kininsystems — 32
3.3	Mechanismen und Faktoren der zellulären Zusammenarbeit — 35
3.3.1	Zellrezeptoren und Zellaktivierung — 36
3.3.1.1	Phosphokininasen, ITAM, ITIM und Proteinphosphatasen — 38
3.3.1.2	Guanosinnukleotid-bindende Proteine — 40
3.3.1.3	Intranukleäre Rezeptoren — 41
3.3.2	Immunmediatoren (Zytokine) und Wachstumsfaktoren — 44
3.3.2.1	Interleukine — 45
3.3.2.2	Chemokine — 49
3.3.2.3	Interferone — 51
3.3.2.4	Faktoren für die Blutbildung (Hämatopoese) — 53
3.3.2.5	Tumor-Nekrose-Faktor-Familie — 56
3.3.2.6	Wachstumsfaktoren — 60
3.3.3	Zytoplasmatische Signalübertragungswege — 62
3.3.4	Weitere Gewebshormone, beteiligt an der Immunabwehr — 79
3.3.4.1	Prostaglandine — 80
3.3.4.2	Leukotriene — 82
3.3.4.3	Histamin — 83
3.3.4.4	Serotonin — 85
3.3.5	Adhäsionsproteine für den Zellkontakt — 86
3.3.6	Gesteuerte Wanderung (Chemotaxie) durch Blutgefäßwände (Diapedese) und Gewebe — 90
3.3.6.1	Schrittfolgen — 92
3.3.6.2	Beteiligte Enzyme — 93

3.3.7	Wachstum und Zellteilung — 96
3.3.8	Kontrollierter Zelltod (Apoptose) — 101
3.4	Eigenschaften der beteiligten Zellen — 105
3.4.1	Mastzellen — 105
3.4.2	Blutplättchen/Thrombozyten — 107
3.4.3	Fresszellen (Phagozyten) — 110
3.4.3.1	Granulozyten — 111
3.4.3.2	Makrophagen — 117
3.4.4	Phagozytose und Exozytose — 122
3.4.4.1	Erkennen von Fremdsubstanzen durch Rezeptoren für pathogene Strukturmuster — 122
3.4.4.2	Abtötung von Infektionserregern durch reaktive Sauerstoff- und Stickstoffmoleküle — 128
3.4.4.3	Aufnahme (Phagozytose), Abtötung und Verdau in einer Verdauungsvakuole und die Exozytose — 134
3.5	Intrazelluläre Vermehrung von bakteriellen Infektionserregern — 137
3.6	Natürliche Killerzellen — 140
3.7	Die lokale Entzündung nach Erstkontakt — 144
3.7.1	Freisetzung von pro- und antiinflammatorischen Wirkstoffen — 144
3.7.2	Beteiligung von Endothelzellen — 148
3.7.3	Ablauf der Entzündung — 151
3.7.3.1	Gefäßneubildung (Angiogenese) zur Abgrenzung des Entzündungherdes — 152
3.7.3.2	Vernarbung und Epithelisierung — 159
4	Die erworbene Immunabwehr — 161
4.1	Struktur der beteiligten lymphatischen Gewebe — 161
4.1.1	Thymus — 162
4.1.2	Milz — 163
4.1.3	Lymphgefäßsystem und Lymphknoten — 164
4.1.4	Schleimhaut-assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT, GALT) und die Rolle von Epithelzellen — 167
4.2	Immunogene, Antigene, Epitope — 169
4.3	Antigen-bindende Moleküle und die Polymorphie, somatische Rekombination und somatische Hypermutation ihrer variablen Domänen — 170
4.4	Stufenförmige Entwicklung der erworbenen Immunabwehr — 180
4.5	Präsentation von antigenen Peptiden und von Lipiden — 182
4.5.1	MHC-I — 184
4.5.1.1	Struktur — 184
4.5.1.2	Synthese und Beladung — 185
4.5.1.3	Überkreuz-Beladung — 187
4.5.1.4	Präsentation durch Kern-haltige Zellen — 188
4.5.2	MHC-II — 189

4.5.2.1	Struktur — 189
4.5.2.2	Synthese und Beladung — 189
4.5.2.3	Präsentation durch dendritische Zellen und andere Antigen-präsentierende Zellen — 190
4.5.3	CD1 — 196
4.5.3.1	Struktur — 196
4.5.3.2	Synthese und Beladung — 197
4.5.3.3	Präsentation durch dendritische Zellen und andere Antigen-präsentierende Zellen — 198
4.5.4	MHC-I-verwandte Strukturen — 199
4.5.4.1	MICA und MICB — 199
4.5.4.2	ULBP und Rae-1 Proteine — 200
4.5.4.3	nFcR — 201
4.6	T-Lymphozyten und ihre Rezeptoren — 201
4.6.1	T-Lymphozyten-Rezeptoren und akzessorische Moleküle — 202
4.6.1.1	T-Lymphozyten-Rezeptor — 202
4.6.1.2	Akzessorische Moleküle CD3 und Zeta — 204
4.6.2	Korezeptoren — 208
4.6.2.1	Korezeptor CD4 — 208
4.6.2.2	Korezeptor CD8 — 208
4.6.3	Kostimulatoren, Inhibitoren und Modulatoren — 209
4.6.3.1	Rezeptoren der CD28-Familie — 210
4.6.3.2	NKG2D — 216
4.6.3.3	Mitglieder der TNF-Rezeptorsuperfamilie — 217
4.7	Reifung und positive/negative Selektionen der T-Lymphozyten im Thymus — 221
4.8	Aktivierung naiver T-Lymphozyten — 227
4.8.1	Bildung einer immunologischen Synapse mit dendritischen Zellen — 228
4.8.2	Regulierung der Aktivierung — 232
4.8.3	Toleranz durch Ignoranz, Anergie und Deletionen — 236
4.9	Zytotoxische T-Lymphozyten — 238
4.9.1	Entwicklung von MHC-abhängigen zytotoxischen T-Lymphozyten — 238
4.9.2	Entwicklung von CD1-abhängigen zytotoxischen T-Lymphozyten (natürliche Killer T-Lymphozyten, NKT) — 240
4.9.3	Aktivierung und zytotoxische Reaktion — 241
4.10	T-Helfer-Lymphozyten — 247
4.10.1	CD4(+)-T-Helfer(1)-Lymphozyten — 249
4.10.2	CD4(+)-T-Helfer(2)-Lymphozyten — 250
4.10.3	CD4(+)-T-Helfer(17)-Lymphozyten — 252
4.11	Regulatorische T-Lymphozyten — 254
4.11.1	Natürliche und induzierte Tregs — 254
4.11.2	Wirkung von Interleukin-10 — 260
4.11.3	Wirkung von TGFbeta — 262
4.12	Gedächtnis-T-Lymphozyten — 266

4.13	Aktivierung von T-Lymphozyten durch Superantigene — 269
4.14	Antikörper als Ergebnis der Entwicklung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen — 272
4.14.1	Struktur der Antikörper — 273
4.14.2	Primäre Funktion: Bindung an antigene Determinanten — 281
4.14.3	Sekundäre (Effektor-)Funktionen — 284
4.14.3.1	Übersicht — 284
4.14.3.2	Bindung an Fc-Rezeptoren — 287
4.14.3.3	Transport von IgA, IgM und IgG durch Zellschranken — 291
4.14.3.4	Bildung von Immunkomplexen — 293
4.14.3.5	Bildung von Antikörpern gegen die variablen Teile von Antikörpern (Antiidiotyp-Antikörper) — 296
4.14.3.6	Bildung von Antikörpern gegen konstante Teile von Antikörpern (Rheumafaktoren) — 297
4.14.3.7	Bindung von Komplementfaktoren und Aktivierung von Komplement-Rezeptoren — 298
4.14.3.8	Phagozytose, Exozytose und Entzündung — 305
4.14.3.9	Antikörper-vermittelte zytotoxische Reaktionen — 306
4.15	B-Lymphozyten und ihre Rezeptoren — 310
4.15.1	B-Lymphozyten-Rezeptor — 312
4.15.2	Stimulierende Korezeptoren und Kostimulatoren — 313
4.15.2.1	CD19 und sein Komplex mit CD21, CD81 und CD225 — 313
4.15.2.2	Aktivierende FC-Rezeptoren — 314
4.15.2.3	TLR und CD180 im Komplex mit MD-1 — 315
4.15.2.4	Mitglieder der TNF-Rezeptorsuperfamilie — 315
4.15.3	Koinhibitoren — 319
4.15.3.1	Fc-gamma-Rezeptor-IIb — 319
4.15.3.2	Leukozyten-Immunoglobulin-ähnliche Rezeptoren-Subfamilie B — 319
4.15.3.3	CD22-B-Lymphozyten Antigen — 319
4.15.3.4	CD72-Antigen und seine Liganden CD100 und CD5 — 320
4.15.3.5	CD30 (TNF-Rezeptorsuperfamilie) und sein Ligand — 321
4.15.4	Rezeptoren, welche fördernd wie auch hemmend wirken können — 322
4.15.4.1	Fc-epsilonRIIa (CD23a) — 322
4.15.4.2	Fc-Rezeptor-Homologe — 323
4.15.5	Weitere Liganden und Adhäsionsmoleküle — 324
4.15.5.1	CD80/CD86 — 324
4.15.5.2	ICOS-Ligand (B7-H2) — 325
4.15.5.3	CD134-Ligand (Ox40L, Gp34) — 326
4.15.5.4	Adhäsionsmoleküle — 326
4.16	Kooperation zwischen B-Lymphozyten und T-Helfer(2)-Lymphozyten — 328
4.16.1	Aufnahme von Fremdsubstanzen und Antigen-Präsentation durch B-Lymphozyten — 328
4.16.2	Bildung einer immunologischen Synapse mit CD4(+)-T-Helfer(2)-Lymphozyten — 331

4.16.3	Hilfe durch Zytokine der CD4(+)-T-Helfer(2)-Lymphozyten — 334
4.17	Antigen-abhängige Reifung von B-Lymphozyten — 335
4.17.1	Entwicklung und Selektion von virginellen (naiven) B-Lymphozyten — 335
4.17.2	Entwicklung und Selektion von follikulären B-Lymphozyten, Kooperation mit T-Helfer-Lymphozyten — 336
4.17.3	Bildung von Zentroblasten (Zellstadium der somatische Hypermutation) — 337
4.17.4	Bildung von Zentrozyten und Selektion auf Bildung hochaffinier Antikörper (Affinitätsreifung) — 339
4.17.5	Synthese von IgM und Wechsel der Antikörperklasse (Isotyp-Switch) — 340
4.17.5.1	Synthese der schweren (H-)Kette von IgM — 340
4.17.5.2	Synthese der leichten (L-)Ketten — 342
4.17.5.3	Wechsel der Antikörperklasse (Isotyp-Switch) — 344
4.17.5.4	Zusammenfügung des Antikörpermoleküls und dessen Expression — 346
4.17.6	Entwicklung zu Plasmazellen — 347
4.17.7	Entwicklung zu Gedächtnis-B-Lymphozyten — 349
4.18	Aktivierung von B-Lymphozyten durch T-Lymphozyten-unabhängige Antigene — 351
4.19	Steuerung der Synthese und des Abbaus von Antikörpern — 353

5	<b>Der Einfluss des Nervensystems auf das Immunsystem — 359</b>
5.1	Verbindendes zwischen beiden Organsystemen — 359
5.1.1	Experimentelle und klinische Hinweise — 359
5.1.2	Funktionelle Verbindungen — 359
5.1.3	Rolle der Nervenzellen — 361
5.1.4	Rolle der Gliazellen — 365
5.1.4.1	Makroglia — 365
5.1.4.2	Mikroglia — 366
5.1.4.3	Schwann'sche Zellen — 367
5.1.5	Rolle des Hypothalamus — 369
5.2	Blut-Hirn-Schranke — 372
5.2.1	Struktur — 372
5.2.2	Durchlässigkeit — 373
5.2.3	Aufhebung der Barriere — 374
5.3	Blut-Liquor-Schranke — 376
5.4	Das Nervensystem als Steuerungszentrale der Immunabwehr — 377
5.4.1	Neurotransmitter des vegetativen Nervensystems — 381
5.4.1.1	Katecholamine und das adrenerge/dopaminerge System — 381
5.4.1.2	Acetylcholin und das cholinerge System — 384
5.4.1.3	Gleichgewicht der Wirkungen des adrenergen und des cholinergen Systems auf die Immunabwehr — 388
5.4.2	Neuropeptide — 389
5.4.2.1	Neuropeptid Y — 389
5.4.2.2	Tachykinine — 391

5.4.2.3	Endorphine und Enkephaline — 392
5.4.2.4	CGRP — 394
5.4.2.5	VIP und PACAP — 396
5.4.2.6	Natriuretische Peptide — 398
5.4.2.7	Ausgewogenheit der Wirkungen der Neuropeptide auf die Immunabwehr — 401
5.4.3	Hormone des Hypothalamus/der Neurohypophyse (Hypophysenhinterlappen) — 404
5.4.3.1	Oxytocin — 404
5.4.3.2	Arginin-Vasopressin — 406
5.4.4	Liberine und Statine des Hypothalamus — 409
5.4.4.1	Corticoliberin — 409
5.4.4.2	Thyreoliberin — 412
5.4.4.3	Somatoliberin und Somatostatin — 412
5.4.4.4	Gonadoliberin — 416
5.4.4.5	Prolaktoliberin und Dopamin — 417
5.4.4.6	Melanoliberin und Melanostatin — 418
5.4.5	Hormone des Hypophysenvorderlappens und Hypophysenzwischenlappens — 419
5.4.5.1	Adrenocorticotropin — 419
5.4.5.2	Wachstumshormon — 422
5.4.5.3	Thyrotropin — 423
5.4.5.4	Follitropin, SPH — 424
5.4.5.5	Lutropin, Choriongonadotropin, LSH — 425
5.4.5.6	Prolaktin — 426
5.4.5.7	Melanotropin — 428
5.4.6	Hormone der Nebennierenrinde — 432
5.4.6.1	Glucocorticoide — 432
5.4.6.2	Mineralocorticoide — 437
5.4.7	Sexualsterioide — 439
5.4.7.1	Östrogene — 442
5.4.7.2	Progesteron — 445
5.4.7.3	Androgene — 448
5.4.8	Schildrüsenhormone — 450
5.5	Das Immunsystem als Signalgeber für das Nervensystem — 453
5.5.1	Immunzellen als Produzenten von Wirkstoffen des Nervensystems — 453
5.5.2	Immunmediatoren als Neuropeptide — 456
5.5.3	Immunmediatoren bei der Entstehung von Schmerzen — 456
6	Herausforderungen und Fehlentwicklungen der Immunabwehr — 463
6.1	Toleranz der Immunabwehr — 463
6.1.1	Entwicklung der zentralen Toleranz — 464
6.1.1.1	Selektion von Thymozyten — 464
6.1.1.2	Selektion von B-Lymphozyten — 465

6.1.2	Aufrechterhaltung der Toleranz in der Peripherie — 466
6.1.2.1	Ignoranz, Deletion und Anergie von T-Lymphozyten — 466
6.1.2.2	Mangelnde Hilfe für B-Lymphozyten und zytotoxische T-Lymphozyten — 467
6.1.2.3	Suppression von T-Helfer-Lymphozyten durch regulatorische T-Lymphozyten — 468
6.1.2.4	Hemmung von natürlichen Killerzellen — 469
6.1.2.5	Homöostase — 469
6.1.2.6	Einfluss von Neurotransmittern, Neuropeptiden und Hormonen — 470
6.1.3	Toleranz des Fetus während der Schwangerschaft — 472
6.1.3.1	Fehlende Antigen-Präsentation (MHC-II, MHC-Ia) und Expression von MHC-Ib (HLA-G) — 473
6.1.3.2	Induktion von Apoptose durch FAS-Liganden — 474
6.1.3.3	Inhibition der Komplementaktivierung durch MCP (CD46), DAF (CD55) und HRF (CD59) — 475
6.1.3.4	Einfluss von Progesteron und des Prosterton-induzierten blockierenden Faktors — 475
6.1.3.5	Expression des Leukämie-inhibierenden Faktors — 477
6.2	Unverträglichkeiten zwischen Blutgruppen — 479
6.2.1	Blutgruppen A, B, AB, O — 481
6.2.2	Rhesusfaktoren — 482
6.2.3	Kell-Cellano-Antigene — 484
6.2.4	Duffy-Antigene — 486
6.2.5	Kidd-Antigene — 488
6.2.6	MNS-Blutgruppe — 490
6.3	Immunschwächen — 492
6.3.1	Angeborene (primäre) Immundefekte — 492
6.3.2	Erworbene (sekundäre) Immundefizienzen — 499
6.3.2.1	Immunschwäche des Neugeborenen — 501
6.3.2.2	Alterung der Immunabwehr — 507
6.4	Schlaf, Belastungen und Stress — 510
6.4.1	Schlaf und Erholung — 510
6.4.2	Körperliche Tätigkeiten — 513
6.4.3	Stress — 516
6.5	Abwehr von Infektionserregern — 519
6.5.1	Bakterieninfektionen — 520
6.5.1.1	Pathogene Gram(+) -Bakterien — 524
6.5.1.2	Pathogene Gram(–)-Bakterien, Endotoxin (LPS) und CD14 — 532
6.5.2	Virusinfektionen — 541
6.5.3	Pilzinfektionen — 548
6.5.4	Parasiteninfektionen — 551
6.6	Systemisches Immunreaktionssyndrom und Sepsis — 562
6.7	Allergische Reaktionen — 571
6.7.1	Typ I: allergische Reaktionen vom Soforttyp und Pseudoallergien — 573

6.7.1.1	Akute Phase (Einfluss der Mastzellen und basophilen Granulozyten) — 573
6.7.1.2	Chronische Phase (Einfluss der eosinophilen Granulozyten) — 582
6.7.1.3	Beeinflussung durch endogene und exogene Faktoren — 585
6.7.1.4	Der allergische Formenkreis und dessen Behandlung — 596
6.7.2	Typ II: Antikörper-vermittelte allergische Reaktionen gegen Zell-gebundene Antigene — 605
6.7.2.1	Übersicht — 605
6.7.2.2	Autoimmunhämolytische Anämien — 606
6.7.2.3	Autoimmunthrombozytopenische Purpura — 608
6.7.2.4	Autoimmunneutropenien — 611
6.7.3	Typ III: allergische Reaktionen durch Immunkomplexe — 613
6.7.3.1	Mechanismen — 613
6.7.3.2	Gefäßentzündungen durch Immunkomplexe — 616
6.7.3.3	Gefäßentzündungen durch Antikörper gegen Granulozyten oder Endothelzellen — 617
6.7.3.4	Therapeutische Maßnahmen — 620
6.7.4	Typ IV: allergische Reaktionen vom verzögerten Typ — 621
6.7.4.1	Durch CD4(+)-T-Helfer(1)-Lymphozyten und Makrophagen — 622
6.7.4.2	Durch zytotoxische CD8(+)-T-Lymphozyten oder durch eosinophile Granulozyten — 626
6.7.5	Allergische Reaktionen gegen Arzneimittel — 629
6.8	Autoimmunerkrankungen — 631
6.8.1	Häufigkeit, endogene und exogene Einflussfaktoren — 631
6.8.2	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend des Nervensystems — 639
6.8.3	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend endokriner Organe — 641
6.8.4	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend der Haut — 642
6.8.5	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend der Gelenke und der Muskulatur — 647
6.8.6	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend von Leber, Pankreas, Niere und Lunge, Magen und Darm — 652
6.8.7	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend durch Antikörper gegen Bestandteile des Blutes — 658
6.8.8	Autoimmunerkrankungen – vorwiegend der Blutgefäße und des Herzens — 659
6.8.9	Kollagenosen — 661
6.8.10	Entzündungen des Auges bei Autoimmunerkrankungen — 663
6.8.11	Therapiemöglichkeiten — 668
6.9	Abwehr von Tumoren — 670
6.9.1	Tumorerkrankungen als Ergebnis mangelhafter Immunabwehr — 670
6.9.2	Tumor-spezifische und tumor-assoziierte Antigene — 674
6.9.3	Tumormundiagnostik — 689
6.9.4	Tumormuntherapie — 694
6.9.4.1	Hintergrund — 694
6.9.4.2	Monoklonale Antikörper — 697

6.9.4.3	Zytokine — 702
6.9.4.4	Impfstoffe und Vakzinen — 704
6.10	Transplantationen von Geweben und Organen — 709
6.10.1	Abstoßungsreaktionen — 709
6.10.2	Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen — 714
<b>7</b>	<b>Arzneimittel und Zubereitungen zur Beeinflussung der Immunabwehr — 717</b>
7.1	Modulation der Immunabwehr — 717
7.1.1	Aktive Antigen-spezifische Stimulierung/Schutzimpfungen — 718
7.1.1.1	Impfstoffe gegen Viren und Bakterien — 720
7.1.1.2	Impfstoffe gegen Pilze und Parasiten — 728
7.1.2	Passive Antigen-spezifische Stimulierung und Modulierung — 730
7.1.2.1	Polyklonale Antikörper aus dem Blut und deren Spaltprodukte — 730
7.1.2.2	Monoklonale Antikörper, rekombinante Antikörper und Fusionsproteine — 738
7.1.3	Antigen-unspezifische Modulierung der Immunabwehr — 746
7.1.3.1	Aktiv mit Immunstimulanten — 746
7.1.3.2	Passiv mit Zytokinen und Fusionsproteinen — 748
7.2	Hemmung der Immunabwehr durch Immunsuppressiva — 752
<b>8</b>	<b>Anlagen — 761</b>
8.1	Hinweise zu weiteren Informationen — 761
8.1.1	CD-Nomenklatur — 761
8.1.2	Weiterführende Literatur — 761
8.1.3	Biochemische und pharmakodynamische Charakteristika von Molekülen der Immunabwehr — 761
8.1.4	Impfstoffe, monoklonale Antikörper, Immunglobulinpräparate, Immunmediatoren, Allergene für die Desensibilisierung — 761
8.1.5	Leitlinien für die Behandlung von immunologischen Erkrankungen — 762
<b>Sachregister</b>	<b>763</b>
<b>Über den Autor</b>	<b>791</b>