

Inhalt

Zum Inhalt — V

Haftungsausschluss — VI

1 Die unterschiedlichen Abwehrsysteme — 1

2 Die mechanischen und funktionellen Körperschranken — 5

2.1 Epithelien — 5

2.2 Binde- und Stützgewebe — 9

2.3 Kontrollierter Durchlass und Transport durch Epithelgewebe — 13

3 Die angeborene Immunabwehr — 17

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 (Hämatopoiese) — 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-Helper-Lymphozyten — 247
4.10.1	CD4(+)-T-Helper(1)-Lymphozyten — 249
4.10.2	CD4(+)-T-Helper(2)-Lymphozyten — 250
4.10.3	CD4(+)-T-Helper(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 Fremdstoffen 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 folliculären 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 hochaffiner 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 Der Einfluss des Nervensystems auf das Immunsystem — 359

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/dopaminerige 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	Thyreotropin — 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	Tumorimmuntherapie —	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
7	Arzneimittel und Zubereitungen zur Beeinflussung der Immunabwehr — 717
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 Immunstimulantien — 746
7.1.3.2	Passiv mit Zytokinen und Fusionsproteinen — 748
7.2	Hemmung der Immunabwehr durch Immunsuppressiva — 752
8	Anlagen — 761
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
Sachregister	763
Über den Autor	791