

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 Phosphokinasen, 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 Fremdstoffen 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 Verdauung 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 Entzündungsherdes —	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 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 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 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/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	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	Sexualsteroid —	439
5.4.7.1	Östrogene —	442
5.4.7.2	Progesteron —	445
5.4.7.3	Androgene —	448
5.4.8	Schilddrüsenhormone —	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 Prosteron-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
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 Modulation — 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 Modulation 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	