

Immunologiefolien zur Vorlesung

(nur zur persönlichen Verwendung)

Symptome der Entzündung

Dolor

Calor

Rubor

Tumor

Schmerz

Überwärmung

Rötung

Schwellung

Celsus, 1. Jhd. nach Christus

Mechanismen der Entzündung

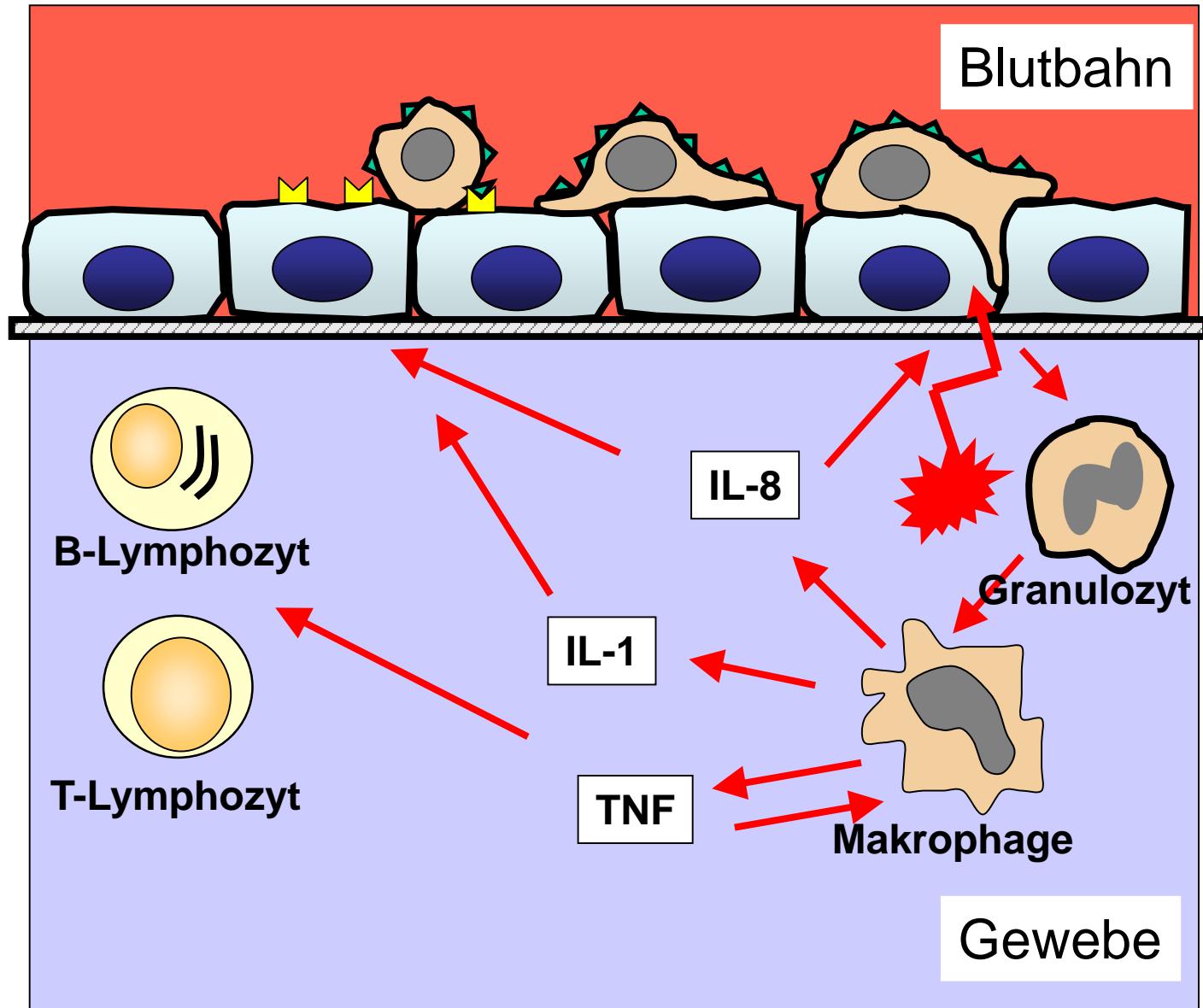
Endotheliale
Aktivierung
Adhärenz
Diapedese

Chemokine

Aktivierung von
Makrophagen

Zytokine

Antigen-spezifische
Immunantwort



Zellen des Immunsystems

Entwicklung des zellulären Immunsystems

Die Zellen des Immunsystems entwickeln sich aus gemeinsamen Vorläuferzellen des Knochenmarkes.

Aufspaltung in einen lymphoiden (erworbenes) und einen myeloiden Schenkel (angeborenes Immunsystem).

Die Trennung ist nicht immer strikt.

Grundprinzipien der Infektabwehr

Angeborenes vs. erworbene Immunsystem

Angeborenes Immunsystem

sofortige Reaktion

generelle Pathogenerkennung

Erworbenes Immunsystem

verzögerte Reaktion

„Lernfähigkeit“

Antigenspezifität

Grundprinzipien der Infektabwehr

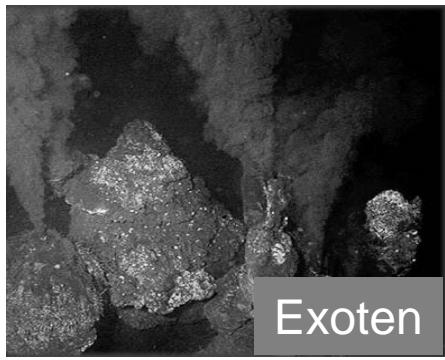


**Domäne der medizinischen
Mikrobiologie
Infektabwehr: angeborenes
und adaptives Immunsystem**

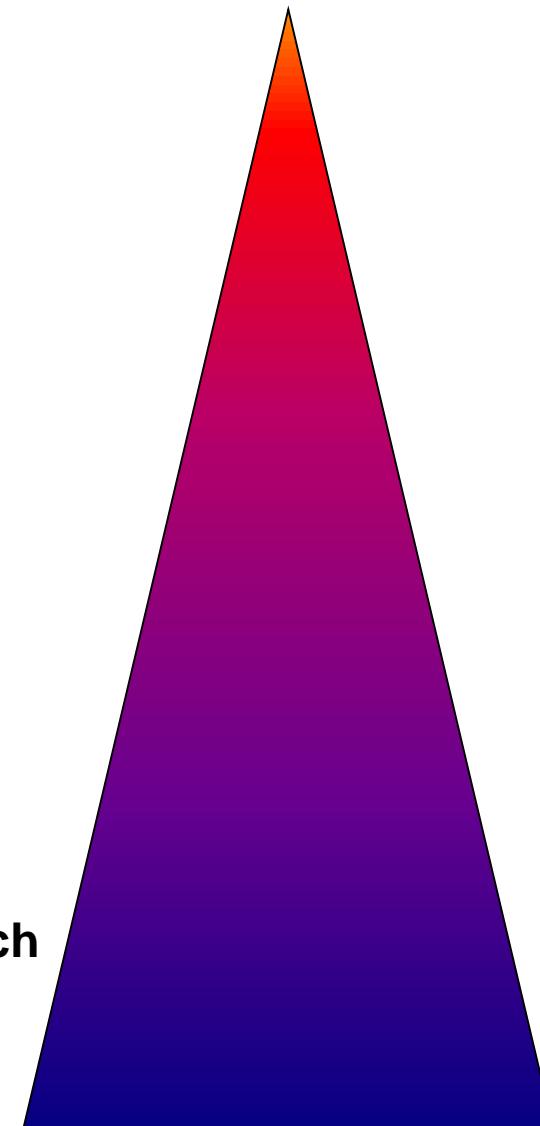


**Infektabwehr: v.a.
angeborenes Immunsystem**

➤ mehr als 95 % der täglichen
Infektabwehr erfolgt
unbemerkt



Infektabwehr: nicht erforderlich



Angeborene Immunität

Übersicht Immunsystem

- **Angeborene Infektabwehr**
 - Epitheliale Barriere
 - Phagozyten (Granulozyten, Monozyten und Makrophagen)
 - Anti-mikrobielle Proteine
 - Komplementsystem
- **Erworbene Immunität (antigenspezifisch)**
 - Antikörper
 - B-Lymphozyten
 - T-Lymphozyten

Anzahl Mikroorganismen

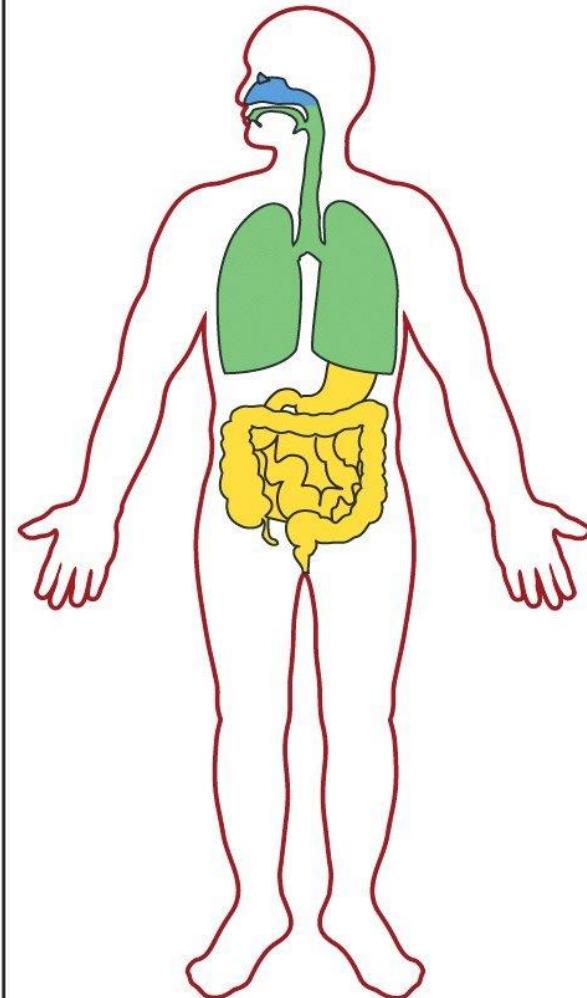
Defekt der angeborenen Immunität

Defekt der erworbenen
Immunität

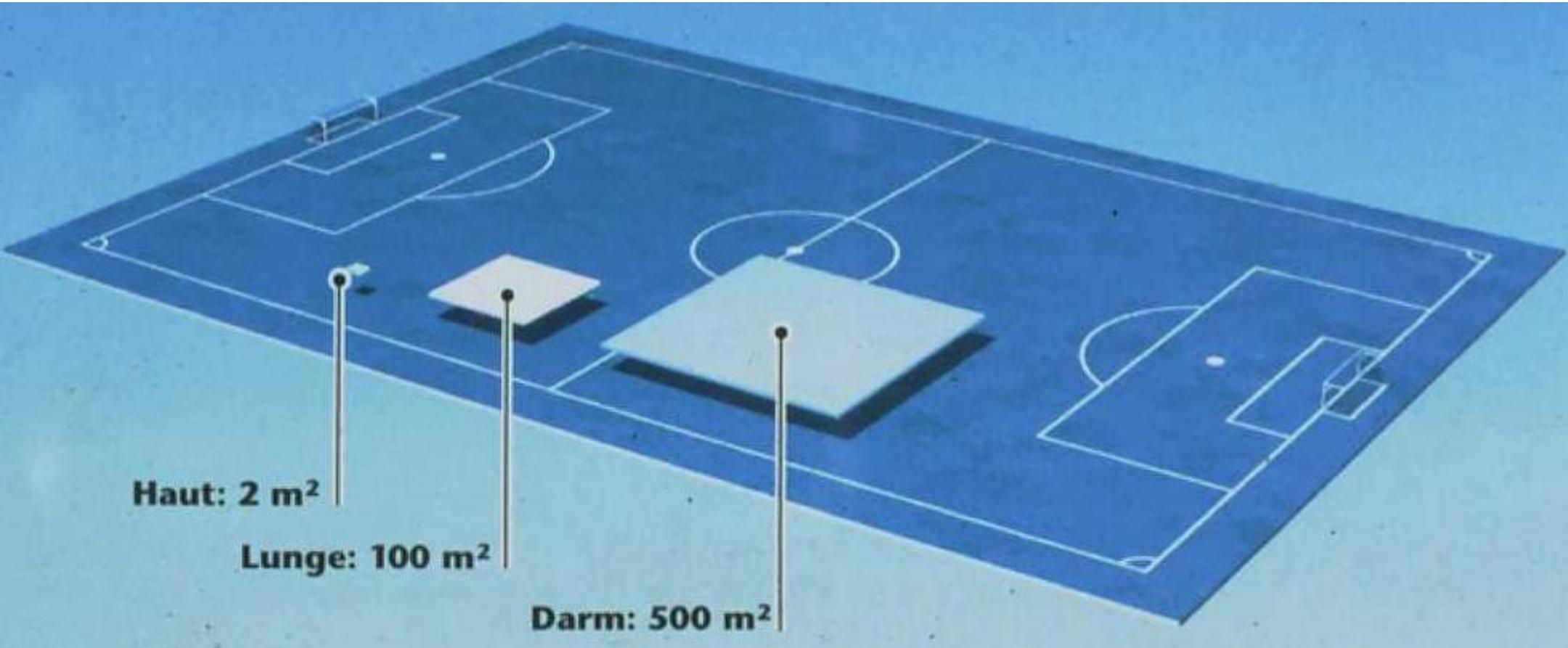
Normale Immunität

Dauer der Infektion

Epitheliale Barrieren gegen Infektionen



Kontakt mit der Umwelt



Angeborene Immunität

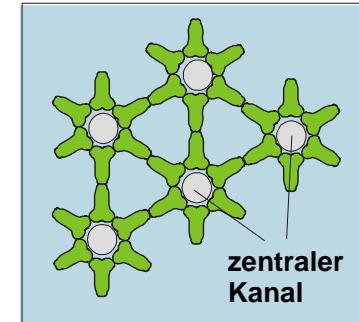
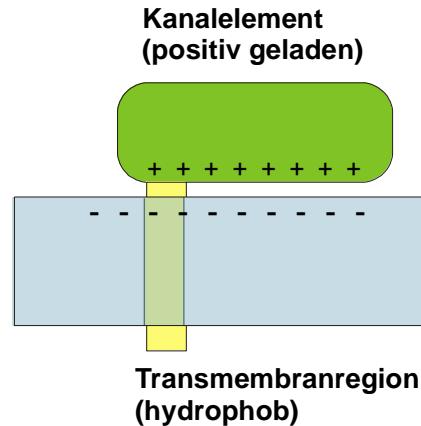
Defensine

Cationsche Peptide

Formen ionen-permeable Kanäle in Lipidmembranen

Inhibition durch Cholesterin
Selbstschutz

antibiotische Peptide



Lysozym

hydrolysiert glykosidische Bindungen zwischen N-Acetylglukosaminen und N-Acetyl-Muraminsäure, wichtigen Bestandteilen des Kohlenhydratgerüstes bakterieller Zellwände

Phospholipase A2

hydrolysiert bakterielle Membranphospholipide

Schutzmechanismen des Epithels

- **Barrierefunktion**
- **Sekretion anti-mikrobieller Substanzen**
- **Konstitutive Bakterienflora**
- **Epithelzellen aktivieren Entzündungsprozesse bei Infektionen**

Mucoviszidose = zystische Fibrose (CF)

**Primärdefekt im Elektrolythaushalt von Epithelzellen
(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)**

Produktion von zähem Schleim

Veränderung des lokalen Mikromilieu

Störung der lokalen Abwehr / Clearance von Pathogenen

Chronische Infektion mit Staphylokokken und Pseudomonas

Chronische Entzündung und Lungendestruktion

Störung der Barrierefunktion: Verbrennungen

Mortalität von Verbrennungspatienten			
Anzahl Risiko-faktoren	Anzahl Patienten	Anzahl Todesfälle	Mortalität [%]
0	1314	3	0,2
1	218	10	5
2	111	33	30
3	22	21	95

Risikofaktoren: Alter >60, Verbrennung >40% Oberfläche, Inhalationstrauma

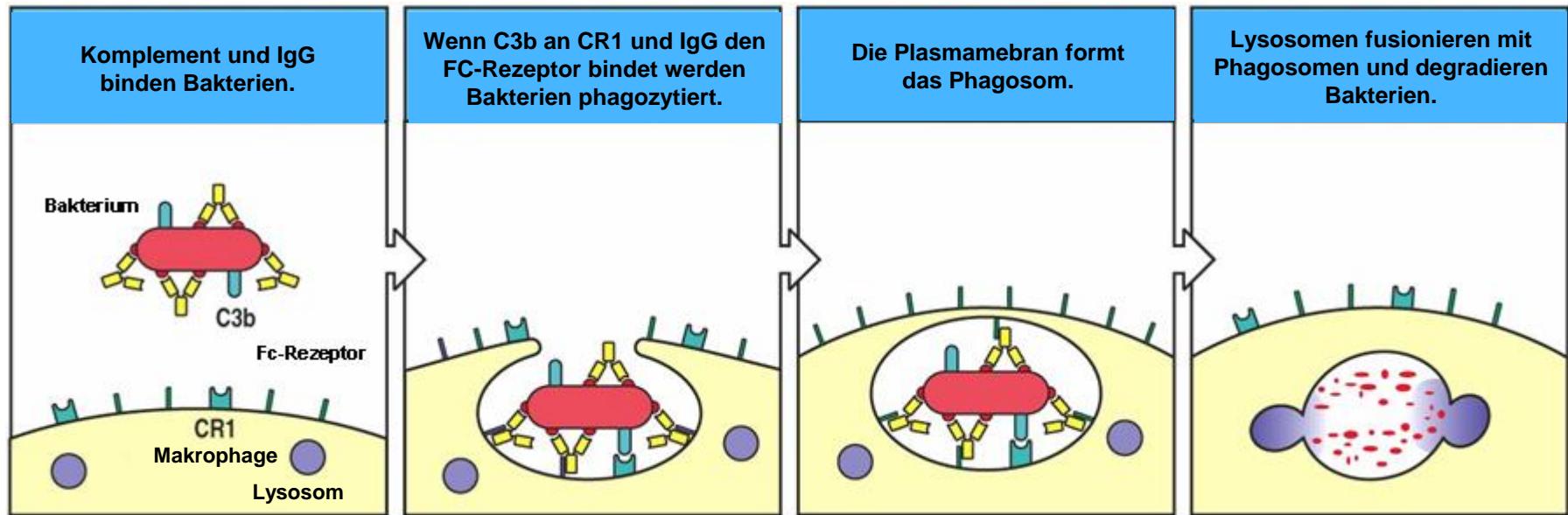
Reaktionen des Endothels

- Erhöhung der Permeabilität
- Verlangsamung des Blutflusses, Thrombozytenadhäsion
- Expression spezifischer Adhärenzmoleküle und Chemokine
 - Selektine: reversibles Rollen
 - Integrine: feste Adhärenz
 - Chemokine: Rekrutierung in das Gewebe

Phagozyten

- **Granulozyten bilden die erste Welle der Blutleukozyten in der Infektabwehr**
- **Monozyten und Makrophagen sind die Vielseitigkeitskämpfer unter den Leukozyten**
- **Funktionen von Phagozyten**
 - Phagozytose
 - Antimikrobielle Aktivität
 - Modulation der Entzündungsreaktion

Opsonierung

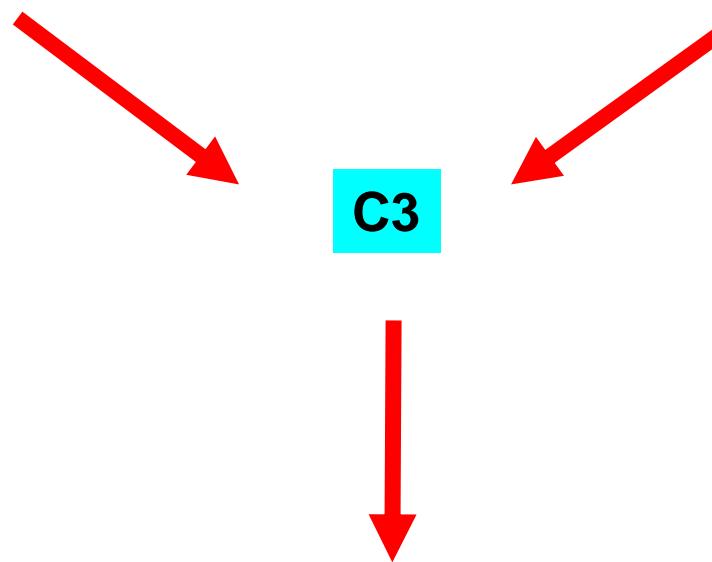


Rezeptoren für Immunglobuline und Komplementfaktoren fördern die Phagozytose

Komplement: Übersicht

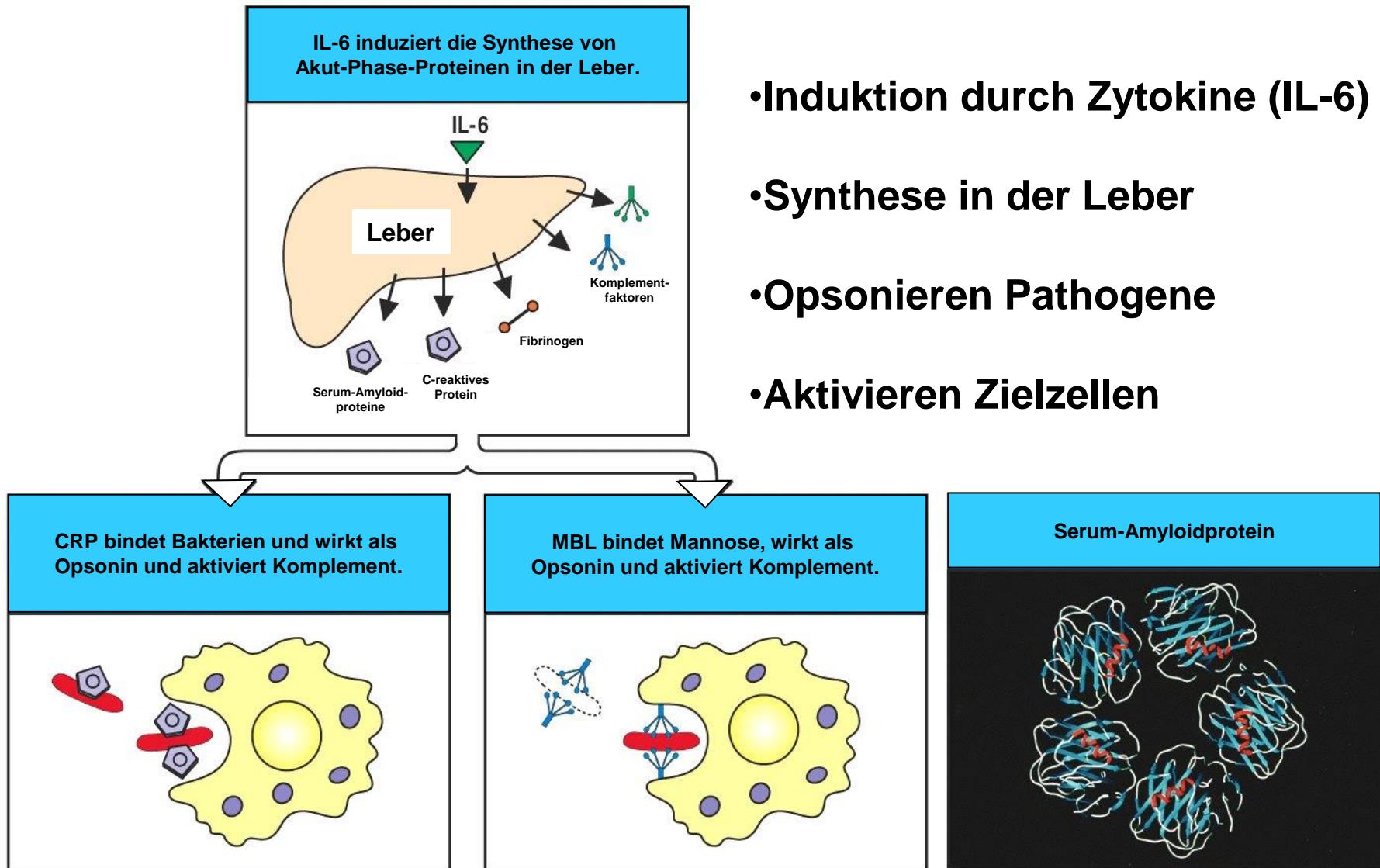
Klassischer Weg
(Antikörper)

alternativer Weg
(Bakterienwände)



C5-C9
Membranangriffskomplex

Akutphaseproteine



NADPH-OXIDASE

- Die NADPH-Oxidase bildet Sauerstoffradikale
- Sauerstoffradikale sind ein wichtiger antimikrobieller Mechanismus

Monozyten / Makrophagen

- Makrophagen erkennen konservierte Strukturen auf Bakterien (Mannose, LPS, Lipide etc.).

- Rezeptoren:

- CD14
- Toll-like-Rezeptoren
- Mannose-Rezeptor
- Scavenger-Rezeptoren
- IgG- und Komplementrezeptoren

- Makrophagen sezernieren Entzündungsmediatoren:

- Prostaglandine
- Chemokine (Interleukin 8, IL-8)
- Cytokine (Tumor-Nekrosis-Faktor, IL-1, IL-6)
- Inhibition von Entzündungsreaktionen
(transforming growth factor β , TGF- β)

- Makrophagen töten pathogene Erreger

- Ansäuerung
- Sauerstoffradikale
- NO-Produktion
- Enzyme (Lysozym)
- anti-mikrobielle Peptide (z. B. Defensine)

Bislang gesunder junger Patient

Fieber, Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit

Herzfrequenz 98/min



Sepsis

Sepsis (σηψις): ein Prozess, der Fleisch verrotten und Wunden eitern lässt.
(Hippokrates)

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS): zwei der folgenden Kriterien:
Abnormale Körpertemperatur, Herz- oder Atemfrequenz, Blutgasanalyse oder
Leukozytenzahl

Sepsis = SIRS mit infektiösem Auslöser

Schwere Sepsis: plus Organdysfunktionen und/oder Hypoperfusion

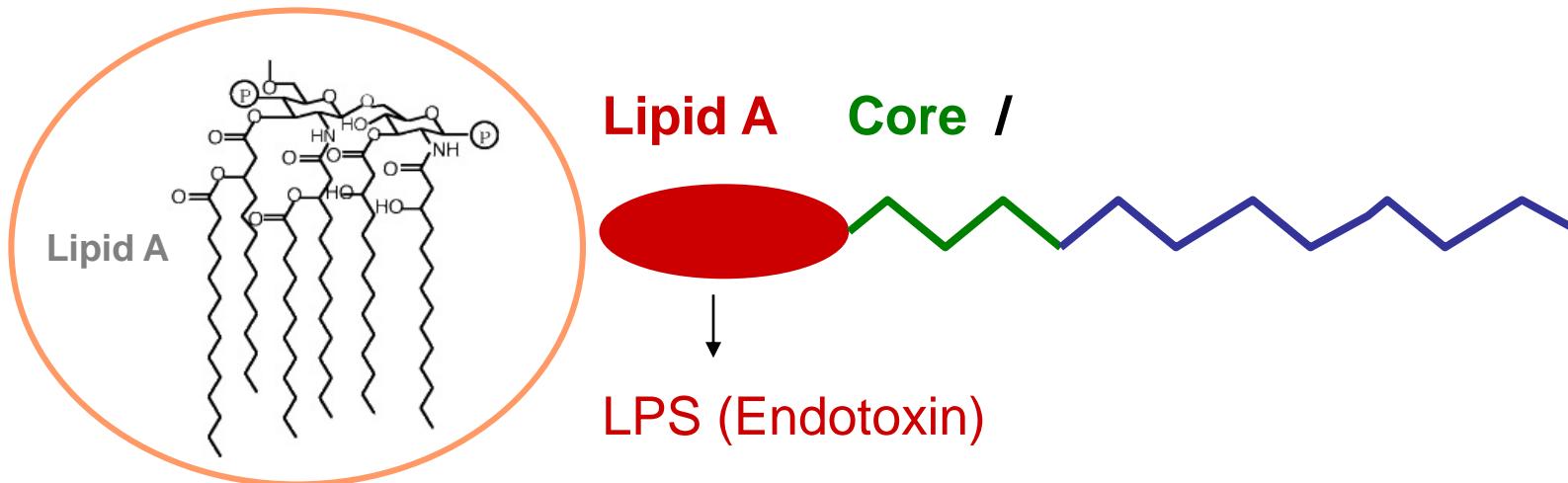
Septischer Schock: schwere Sepsis plus Hypotonie trotz adäquater Volumetherapie

(American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine)

Sepsis

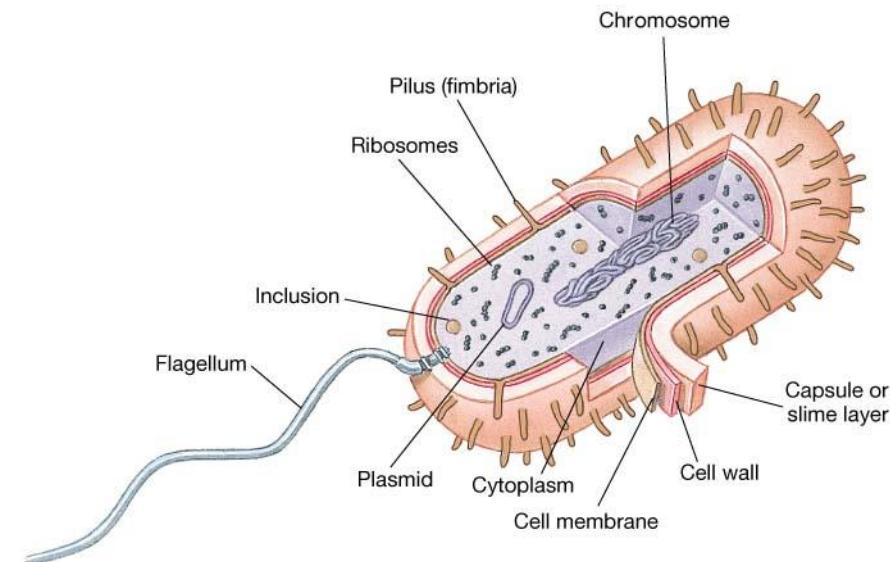
	Erkrankungen / Jahr	Todesfälle/Jahr	Sterberate
Weltweit	1.500.000	500.000	33%
Deutschland	150.000	50.000	33%
Europa	500.000	150.000	30%
USA	750.000	220.000	29%

LPS / Endotoxin / Lipid A



**Bestandteil der
Zellwand gram-
negativer Bakterien**

**Starker Aktivator von
Phagozyten**

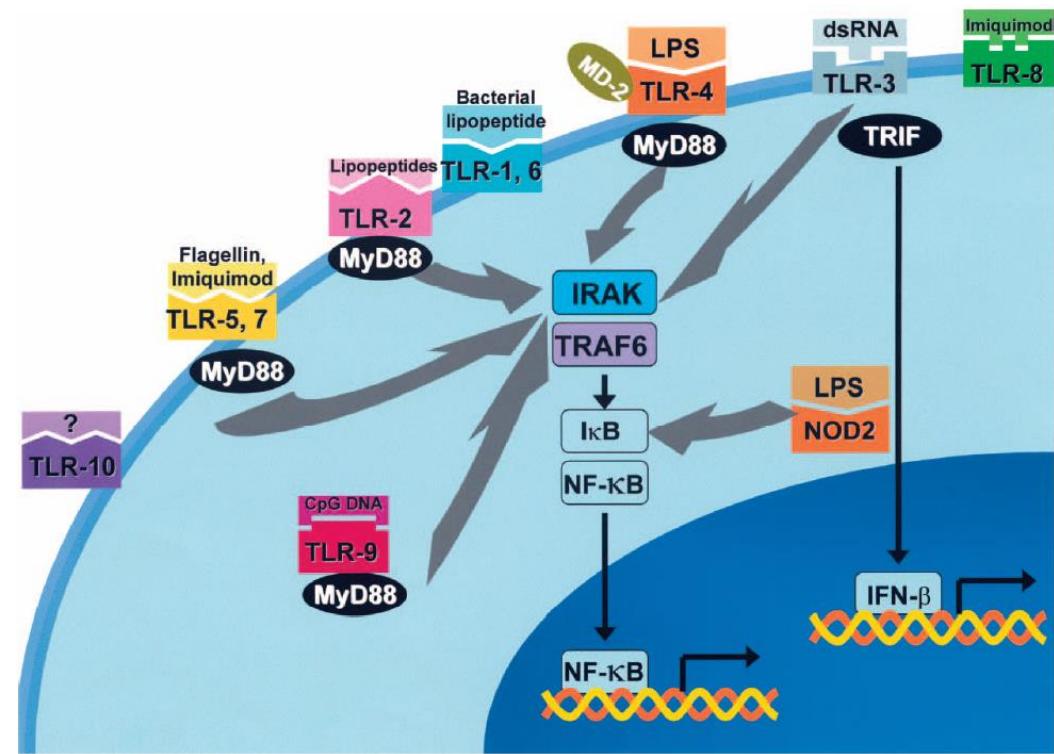


Toll-like-Rezeptoren

- **Phylogenetisch alte Gruppe von Erkennungsmolekülen**
- **„Pattern Recognition Receptors“**
- **„Pathogen Associated Molecular Patterns“ (PAMPs)**
- **Homologie der Strukturdomänen über Spezies hinweg**
- **Spezifität durch extrazelluläre Domäne**

Aktivierung durch Toll-like-Rezeptoren (TLR)

- Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)
- Pattern recognition receptors (PRR)
- TLR4/CD14: LPS (gram-negativ)
- TLR2 und TLR6: Lipopeptide (gram-positiv)
- TLR3: dsRNA (viral)
- TLR9: bakterielle DNA (CpG-Motive)
- NOD2: LPS intrazellulär
- Andere ?



Abreu, J Pediatrics

Angeborene Immunität

- **Phylogenetisch älter als erworbene Immunität**
- **Sofort verfügbar**
- **„Pattern“ Erkennung von Pathogenen**
- **Spezifische Rezeptoren identifiziert**
- **Induktion pro-inflammatorischer Mechanismen**

NOD / NALP Proteine

- **Zytosolische Proteine**
- **Phylogenetisch alte Gruppe von Molekülen**
- **Intrazelluläre Erkennung von PAMPs**

NOD = nucleotide-binding oligomerization domain containing

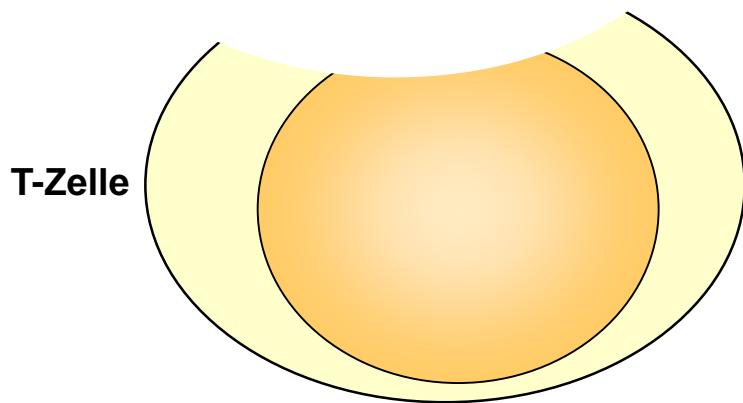
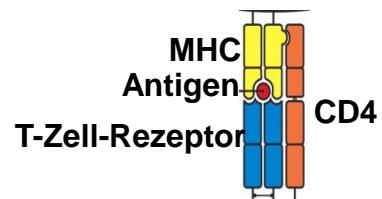
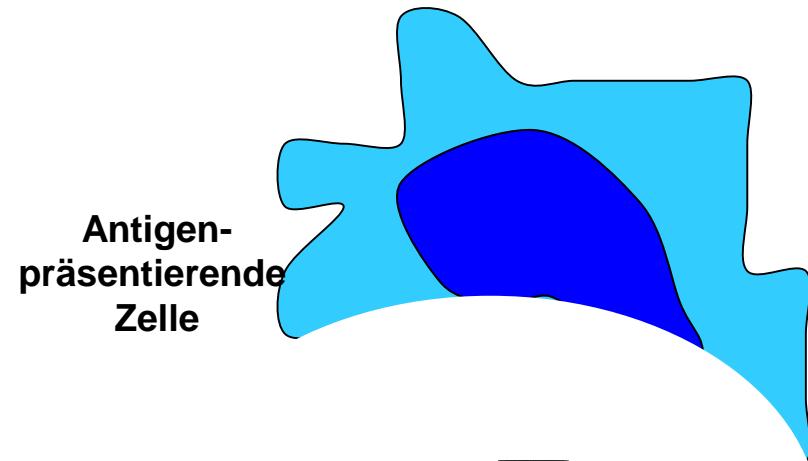
NALP = NACHT/LRR/pyrin domain-containing protein

Tumor-Nekrosis-Faktor (TNF) und Interleukin-1 (IL-1)

- **TNF und IL-1 werden von verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems produziert.**
- **Die Expression beider Moleküle wird über NF- κ B induziert.**
- **TNF und IL-1 sind für viele Entzündungssymptome verantwortlich:**
 - Induktion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen
 - Aktivierung von Phagozyten
 - Induktion von Akutphaseproteinen und Fieber

Antigenpräsentation (MHC)

MHC von engl. *Major Histocompatibility Complex*
HLA von engl. *Human Leukocyte Antigen*



MHC Zusammenfassung

- **MHC Klasse I wird auf allen Zellen mit Zellkern exprimiert**
- **MHC Klasse II wird nur auf professionellen APC präsentiert**
- **MHC präsentieren Peptide an T-Zellen**
- **MHC I präsentiert an CD8-Zellen (cytotoxisch)**
- **MHC II präsentiert an CD4-Zellen (Helperzellen)**

MHC Polymorphismus

Der MHC-Polymorphismus beeinflusst

- die Menge an Peptiden, die gebunden und präsentiert werden kann
- die Konformation des gebundenen Peptids
- die direkte Interaktion des MHC-Moleküls mit dem T-Zellrezeptor (MHC-Restriktion)
- Die evolutionäre Selektion dieses Polymorphismus unterstreicht die kritische Funktion des MHC-Komplexes in der Immunantwort auf Pathogene

Nicht-klassische MHC-Moleküle

Nicht-klassische MHC-Moleküle

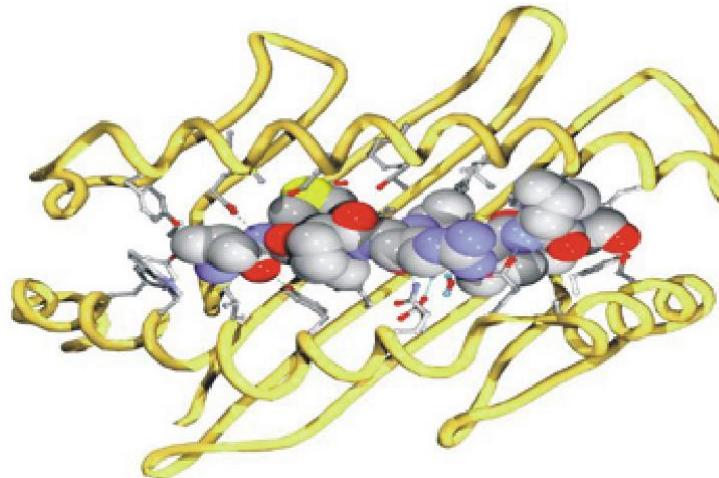
Mensch: HLA-DM, HLA-DO, CD1

Maus: H2-M, H2-0

Kein hoher Polymorphismus

CD1

CD1a
CD1b
CD1c
CD1d



Präsentation von
Lipiden, Glycolipiden, Ceramiden, etc.
an CD8⁺ α, β -T-Zellen (γ, δ -T-Zellen ???)

‘Natural-Killer Cells‘ (NK-Zellen)

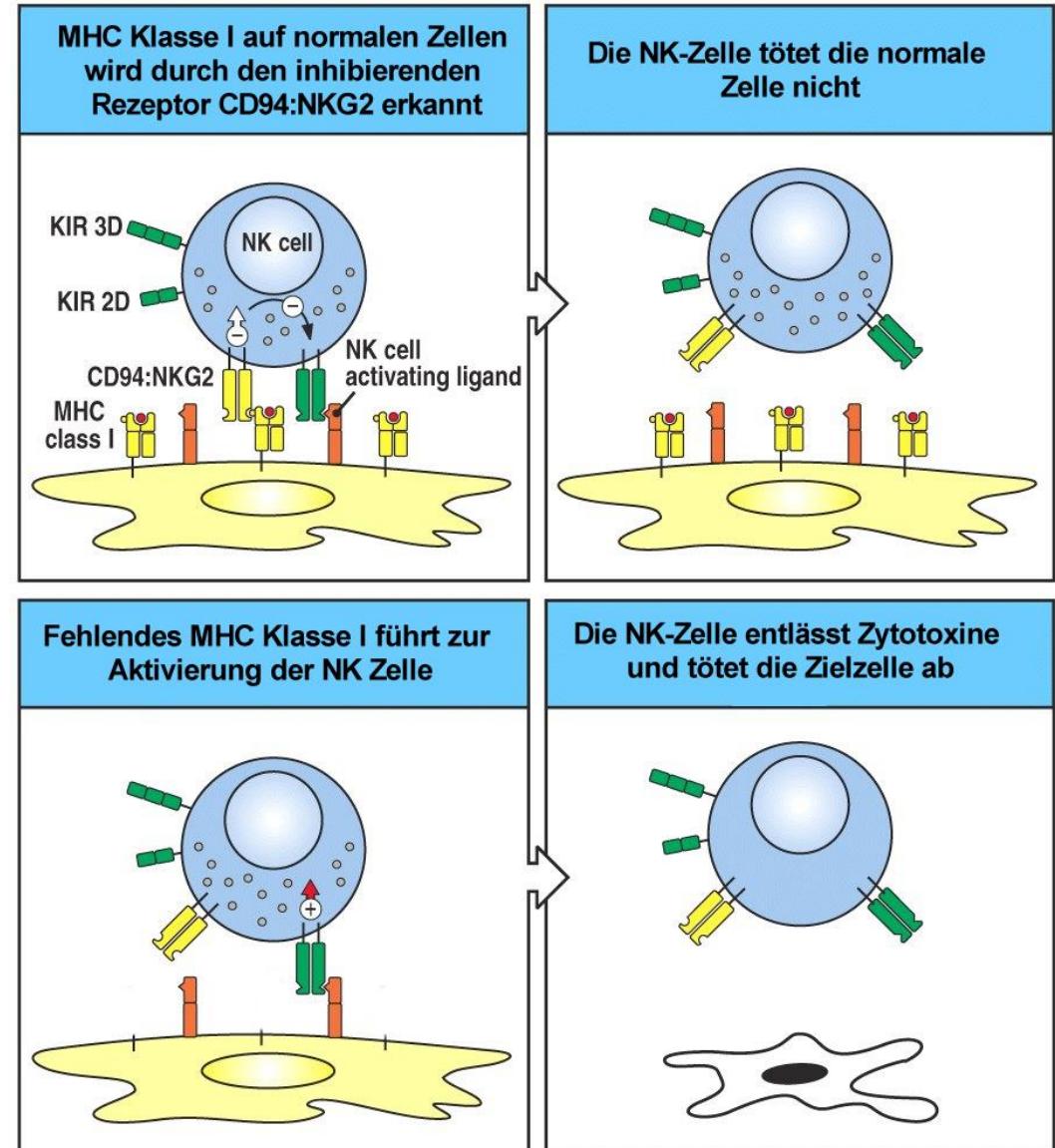
Zwischenglied zwischen
angeborenem und erworbenem
Immunsystem

Zytotoxische Aktivität

Trennung von ‚fremd‘ und ‚selbst‘

Aktivierung durch verschiedene
spezifische Liganden

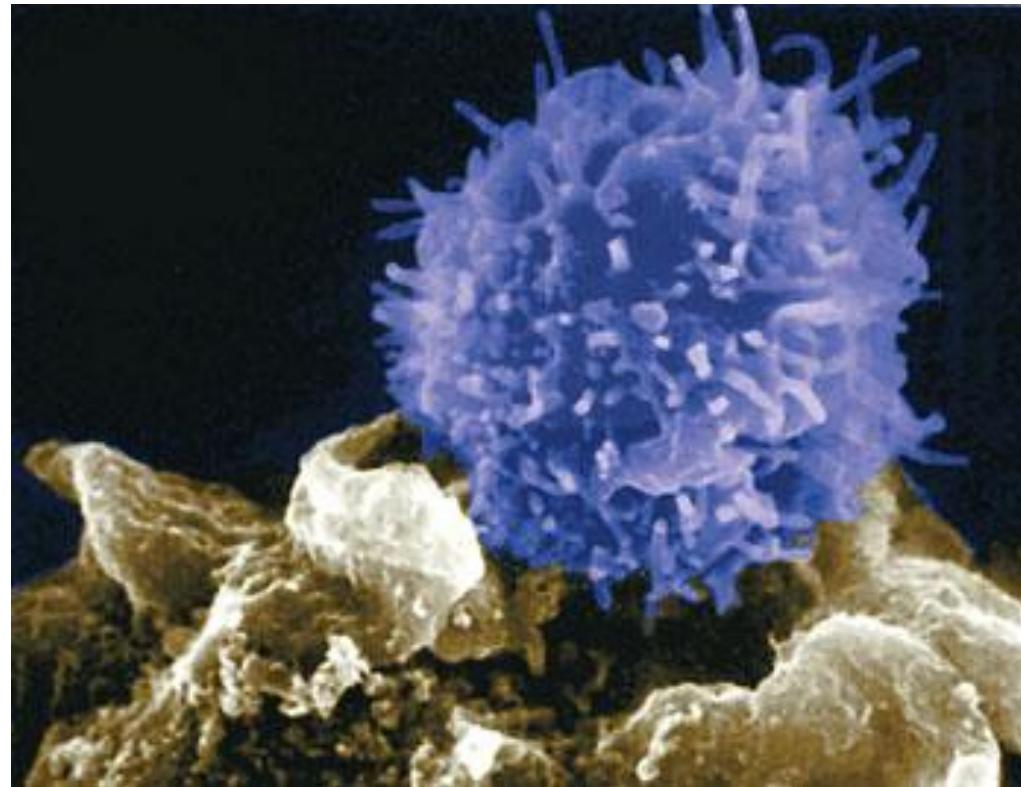
Hemmung durch körpereigene
Strukturen (MHC Klasse I, CD1)

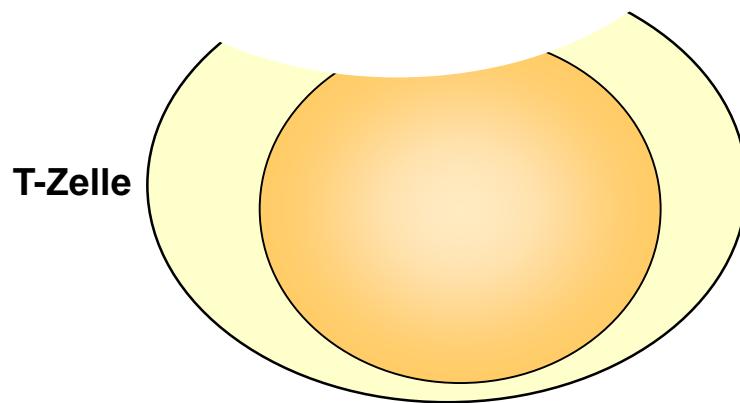
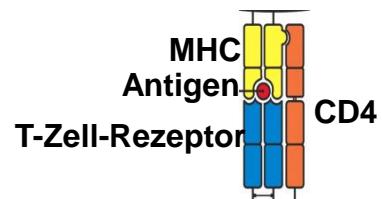
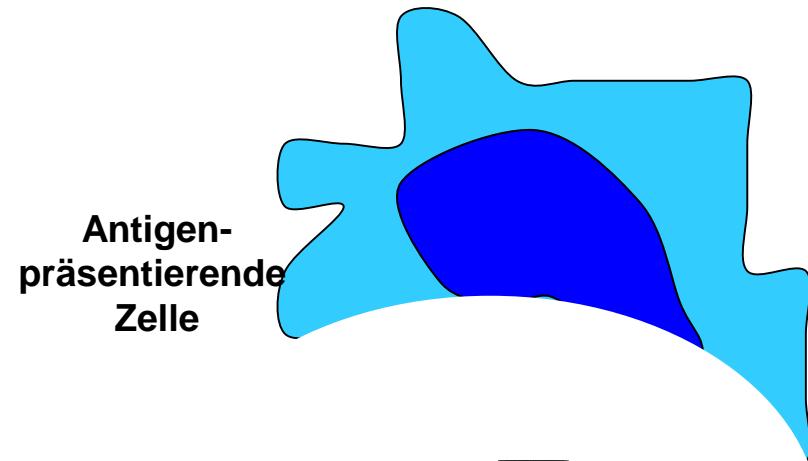


Nicht-klassische MHC-Moleküle

- Präsentation von Lipiden, Ceramiden etc.
- Modulation von ‘Natural-Killer’-Zellen

T-Lymphozyten und Antigenerkennung





T-Zellrezeptor

- Der T-Zellrezeptor ist für die Antigenspezifität verantwortlich.
- Er besteht aus einer alpha- und beta-Kette mit je einem variablen Anteil (Homologie zur Struktur von Antikörpern)
- Der T-Zellrezeptor erkennt spezifisch MHC-Moleküle.

T-Zellrezeptor

- **Der T-Zellrezeptor benötigt assoziierte Moleküle für eine intrazelluläre Signaltransduktion.**
- **CD8 und CD4 definieren spezifische Lymphozyten-populationen mit unterschiedlichen Funktionen (Killerzellen (CD8) / Helferzellen (CD4)).**
- **Der T-Zellrezeptor erkennt spezifisch MHC-Moleküle (MHC-Restriktion).**

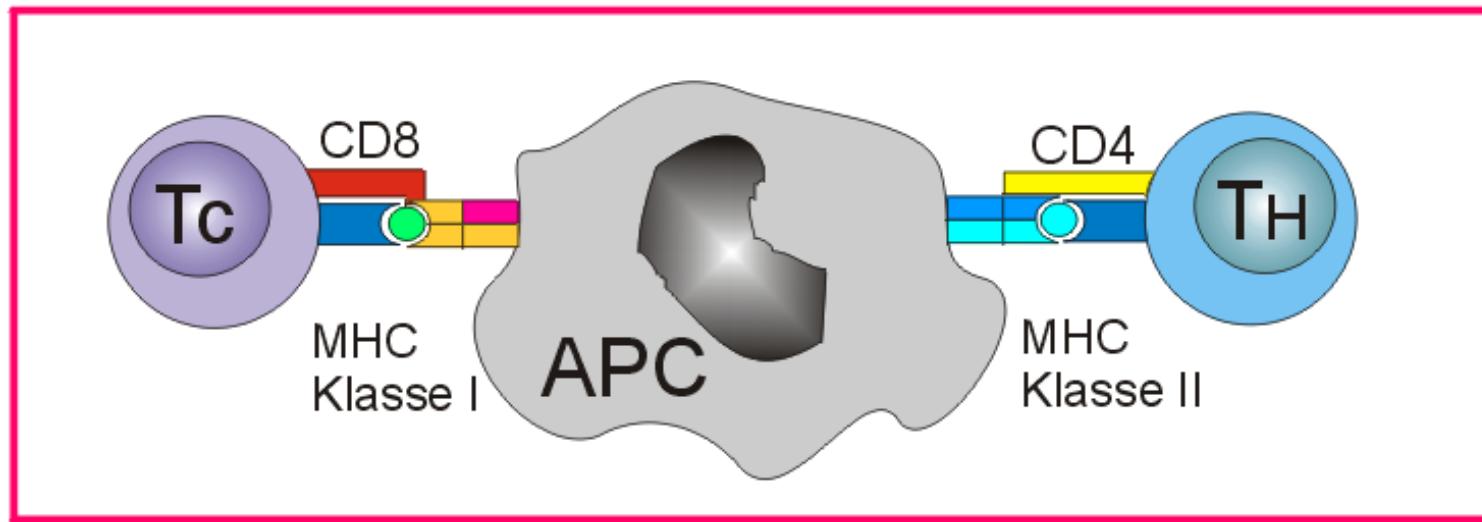
Entscheidung: CD4+ oder CD8+ T-Zelle

Bei positiver Selektion (Bindung von CD4+ CD8+ Thymozyten an Epithelzellen):

T-Zell-Rezeptor bindet besser an MHC-Klasse I:
CD4-Expression wird inhibiert
➤ Zelle ist CD8-positiv

T-Zell-Rezeptor bindet besser an MHC-Klasse II:
➤ CD8-Expression wird inhibiert
➤ Zelle ist CD4-positiv

T-Zellen



CD8 = Co-Rezeptor für MHC Klasse I
(Killer-T-Zellen, z. B. Virusinfektionen)

CD4 = Co-Rezeptor für MHC Klasse II
(Helper-T-Zellen, z. B. Makrophagenaktivierung, B-Zellstimulation)

Lymphozyten-Aktivierung

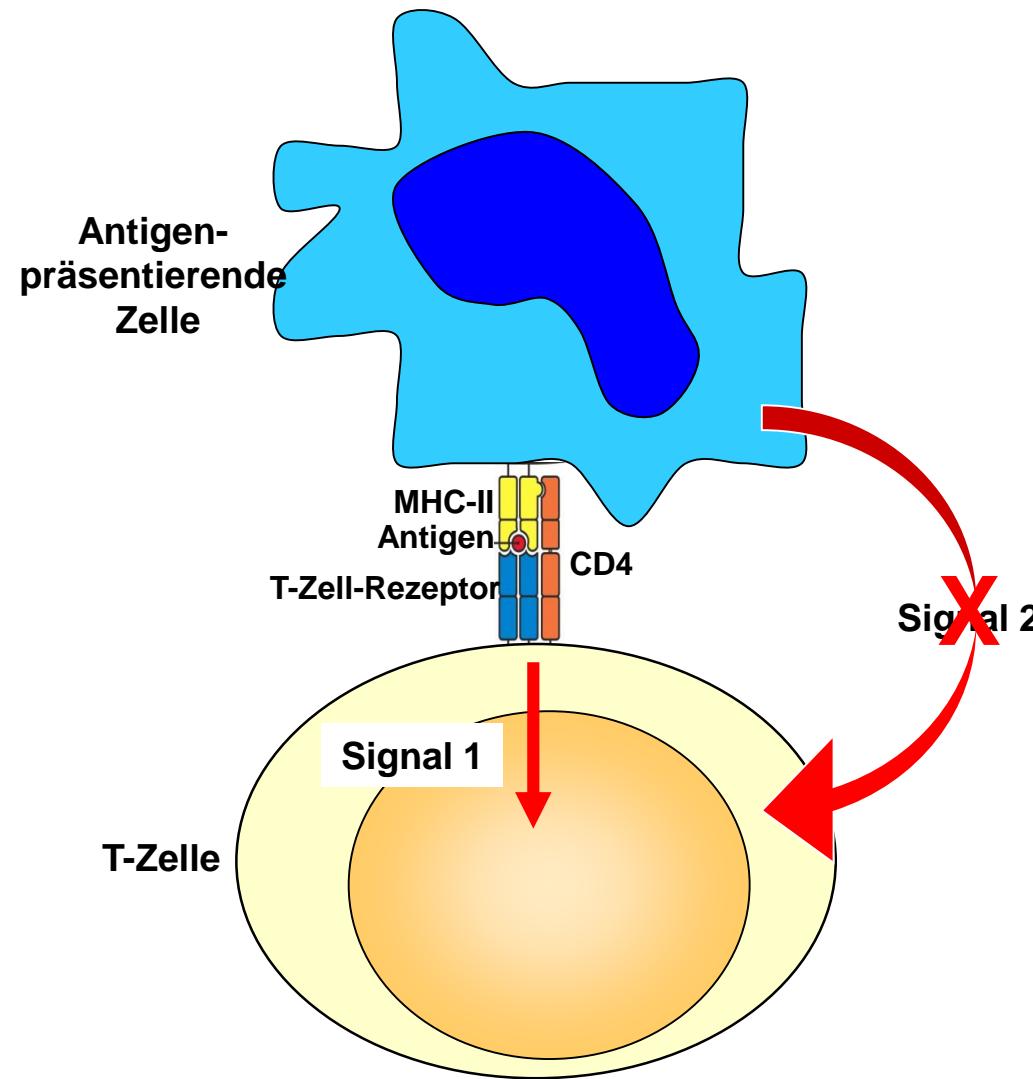
T-Zell-vermittelte Immunität

- **T Zellen verlassen den Thymus und zirkulieren durch Blut und lymphatische Gewebe.**
- **Eine in 10.000 bis 1.000.000 T-Zellen erkennt ein bestimmtes Antigen. Aus diesem Grund ist Zellteilung von zentraler Bedeutung für die Immunantwort.**
- **Wenn eine naïve T Zelle mit ihrem Antigen in Berührung kommt, wird sie aktiviert (Proliferation) und reift zur Effektor-T-Zelle aus.**

Interleukin 2

- **Interleukin 2 ist ein wichtiger Wachstumsfaktor für T-Lymphozyten.**
- **Die Funktionen von IL-2 werden über spezifische Rezeptoren vermittelt.**
- **IL-2 wird von aktivierten T-Zellen sezerniert und führt über einen autokrinen Effekt zur Lymphozytenproliferation.**
- **IL-7 hat ähnliche Effekte wie IL-2**

Entzündliche Kostimulation



Toleranz / Anergie

Antigenpräsentierende Zellen

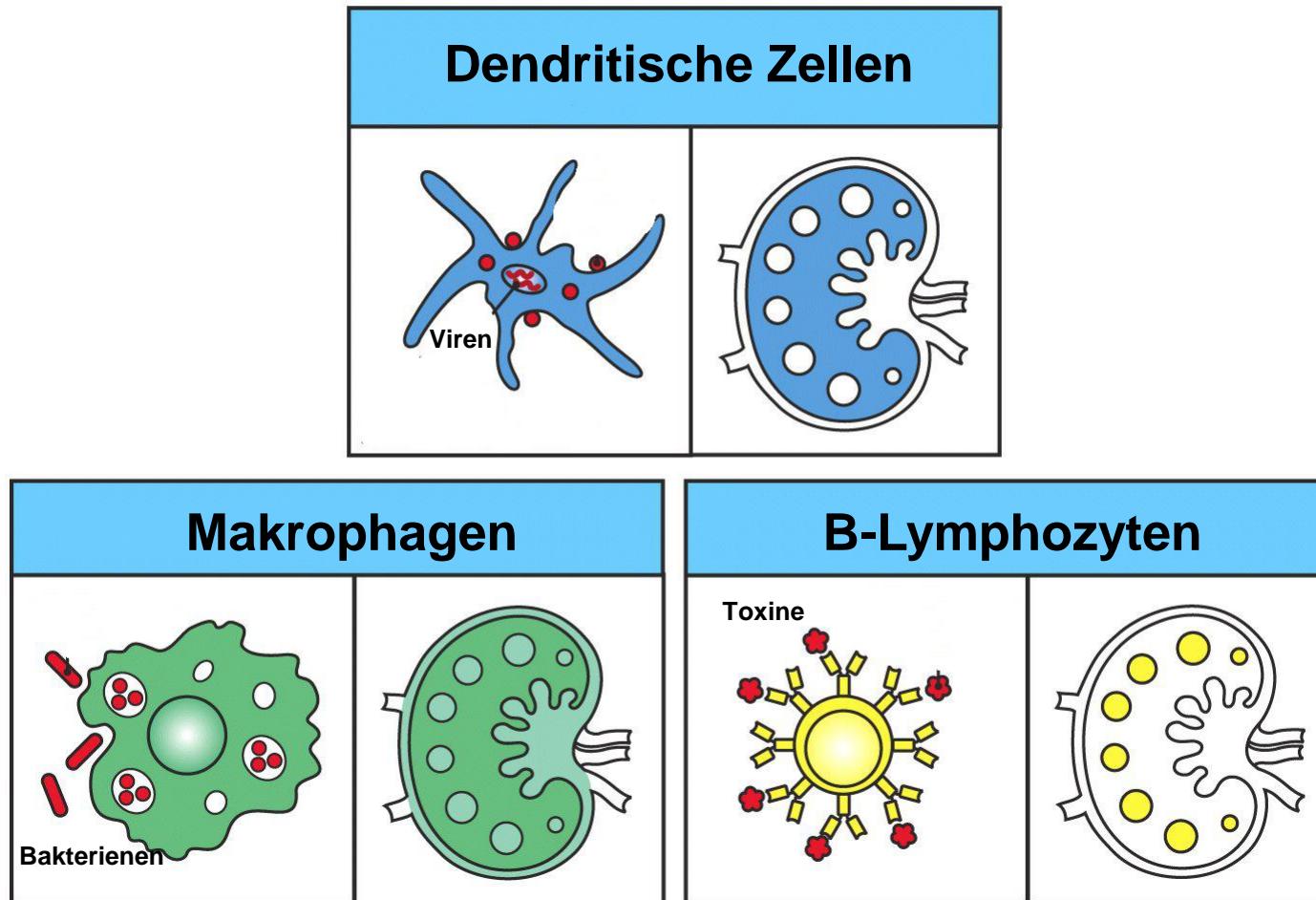


Figure 8-3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigenpräsentierende Zellen

- Antigenpräsentierende Zellen umfassen:
 - Makrophagen
 - Dendritische Zellen
 - B-Lymphozyten
- Dendritische Zellen (DC)
 - nehmen Antigen auf
 - werden aktiviert durch bakterielle Produkte oder Zytokine
 - migrieren zu den regionalen Lymphknoten
 - präsentieren Antigen an T-Zellen
- Dendritische Zellen (DC) durchlaufen eine Reifung:
 - unreife DC: hohe Phagozytose, niedrige Antigenpräsentation
 - reife DC: niedrige Phagozytose, hohe Antigenpräsentation

Periphere Toleranz bei T-Zellen

- Ignoranz
- Anergie
- Deletion

Periphere Toleranz bei T-Zellen

Ignoranz:

Affinität des TCR für Selbstantigen/MHC
ist zu gering

Folge: keine Aktivierung der T-Zelle

Periphere Toleranz bei T-Zellen

Anergie:

Kostimulatorisches Signal fehlt.

Folge: permanente „Nicht-Aktivierbarkeit“ der T-Zelle = Anergie

Periphere Toleranz bei T-Zellen

Deletion:

Selbstantigene sind dauerhaft exprimiert und aktivieren mehrfach T-Zellen (Überaktivierung).

Folge: Apoptose der T-Zellen

T-Zell vermittelte Immunität

- T-Zellen benötigen 2 Signale, um aktiviert zu werden (MHC/Peptid + Kostimulation).
- Kostimulatorische Moleküle: CD80/CD28 oder CD40/CD40L.
- Die Aktivierung von T-Zellen ohne Signal 2 führt zu keiner Antwort sondern zur T-Zell-Anergie oder Zelltod (periphere Toleranz).
- Therapeutische Anwendung der gezielten Blockade von aktivierender bzw. inhibierender Kostimulation in entzündlichen und malignen Erkrankungen.

**Ausnahme:
Superantigene**

Superantigene

Staphylokokken

Nahrungsmittelvergiftungen
Toxic-shock-syndrome (TSST1)
Exfoliative Dermatitis (ExFT)

Mycoplasmen

Arthritis
Schock

Streptokokken

Rheumatisches Fieber
Schock

Superantigene

- Nicht prozessiert

2-20% der T-Zellen erkennen Superantigene

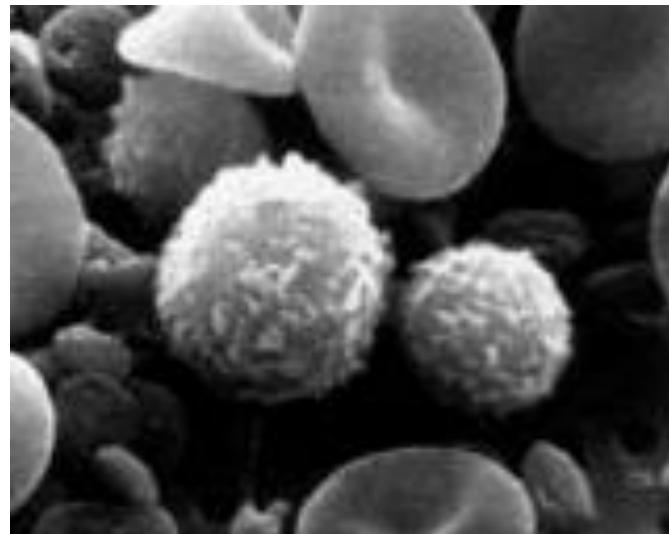
- Fast alle MHC-Klasse-II-Moleküle reagieren mit Superantigenen
- Es gibt sehr wenig Superantigene
- Die Reaktion auf Superantigene führt oft zu einer sekundären Anergie

Ausnahme: Transplantatabstoßung

Transplantatabstoßung

- MHC-Unverträglichkeit
- 1-10% der T-Zellen erkennen fremde MHC-Moleküle
- Transplantatabstoßungen können sensibilisiert werden.
- ‘Mixed lymphocyte reaction’ als diagnostischer Test für die T-Zellfunktion.

Lymphozytendifferenzierung



CD8-Lymphozyten (Killerzellen)

Effektorphase der T-Zellstimulation

Wenn T-Zellen aktiviert sind und ihre Effektorfunktionen ausüben, brauchen sie keine Kostimulation (Signal 2) mehr, um ihre Aufgaben zu erfüllen.

CD8-T-Lymphozyten

- Werden durch virus-infizierte APCs aktiviert
- Erkennen Fremdpeptide auf MHC I
- Sind zytotoxische T-Zellen
- Erzielen ihre zytotoxische Funktion durch Perforine, Granzyme (induziert Apoptose)

CD4-Lymphozyten (Helferzellen)

Zytokine und Lymphozytendifferenzierung

Generell:

IL-2 und IL-7: Lymphozytenproliferation und Überlebenssignale

T_H1-assoziert:

INF γ , IL-12, TGF β induzieren T_H1-Zellen
INF γ , TNF α , GM-CSF stimulieren Phagozyten

T_H2-assoziert:

IL-4 induziert T_H2-Zellen
IL-4, IL-5, IL-10 stimulieren Antikörperproduktion

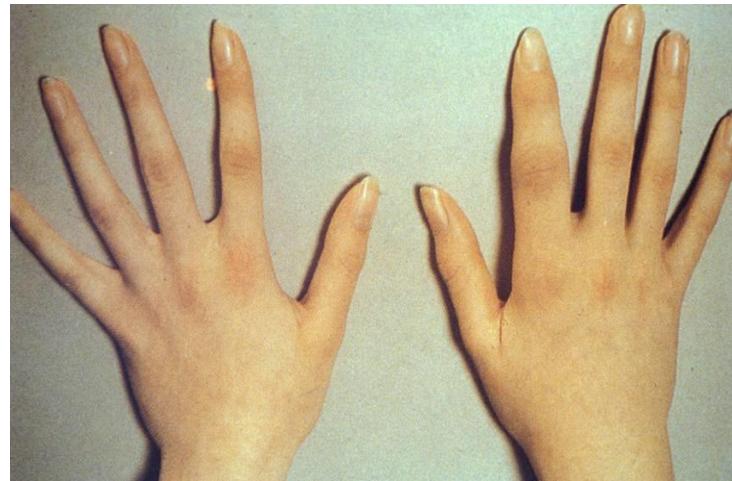
CD4-T_H1-Zellen

- erkennen Fremdpeptide auf MHC II
- aktivieren zelluläre Abwehrmechanismen
(Makrophagen, NK-Zellen, zytotoxischer CD8-T-Zellen)
- wirken überwiegend proinflammatorisch
- produzieren u. a. IFN γ , TNF

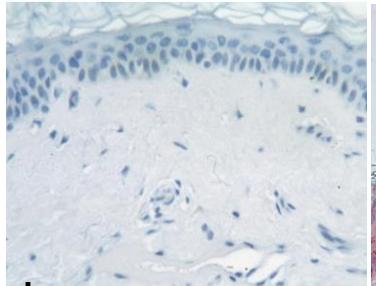
CD4-T_H2-Zellen

- erkennen Fremdpeptide auf MHC II
- aktivieren B-Zellen zur Produktion neutralisierender Antikörper (CD40/CD40L)
- induzieren Isotypenswitch in B-Zellen
- produzieren IL-4, IL-5, IL-10

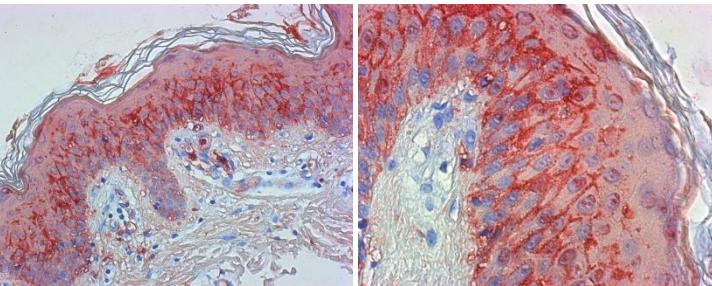
Psoriasis



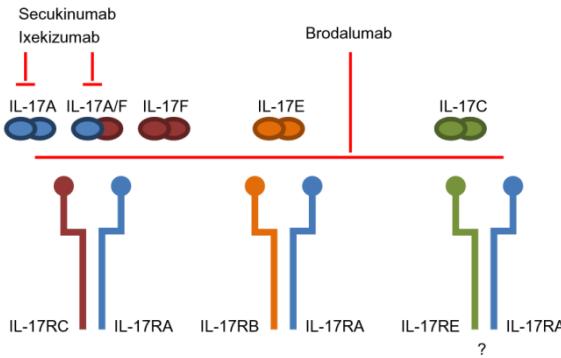
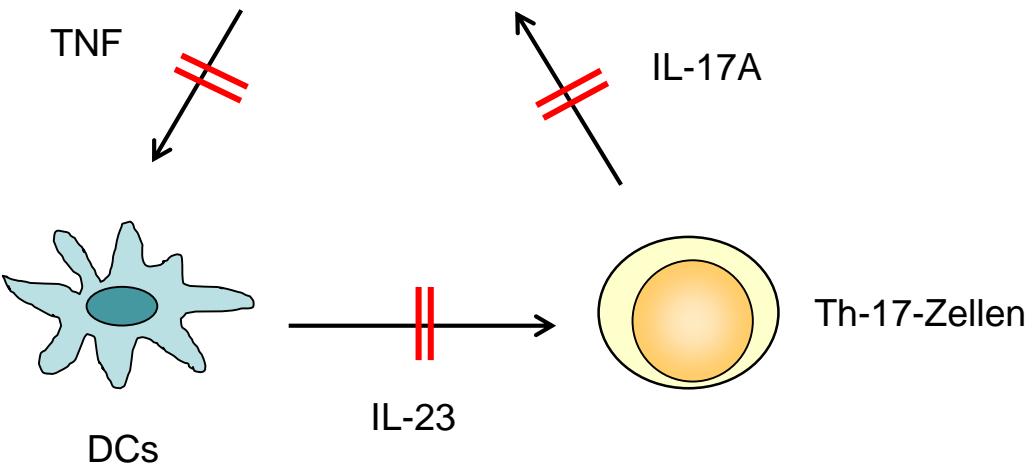
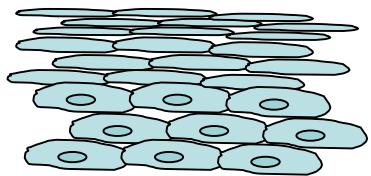
Kontrolle



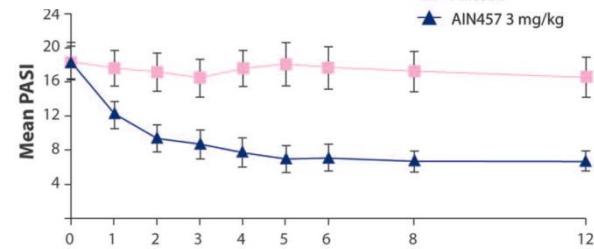
Psoriasis



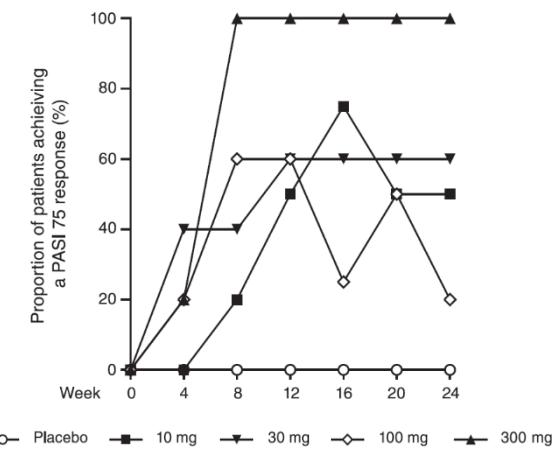
Keratinozyten



Anti-IL-17 Therapie



Anti-IL-23 Therapie



CD4-T_H17-Zellen

- erkennen Fremdpeptide auf MHC II
- werden durch TGF- β und IL-6 induziert
- amplifizieren Entzündungsreaktionen
- produzieren IL-17

Regulatorische T-Zellen

- sind typischerweise CD4/CD25-positiv
- erkennen Peptide auf MHC II
- inhibieren antigenspezifisch Entzündungsreaktionen.
- inhibieren auch Effektorfunktionen anderer Lymphozytenpopulationen

Zytokine/Phagozyten

- **Pro-inflammatorisch:** TNF- α , IL-1, IL-12, IFN- γ
- **Anti-inflammatorisch:** IL-10, TGF- β
- **Chemotaktisch:** IL-8, MIF (macrophage migration inhibitory factor), MCP (monocyte chemoattractant protein)
- **Akutphasreaktion:** IL-6
- **Wachstumsfaktoren:** GM-CSF, G-CSF
- **Hemmung der Signaltransduktion von Zytokinrezeptoren für anti-entzündliche Therapien**

Toleranzinduktion durch und im angeborenen Immunsystem

DC-Differenzierung und Aktivierung

Mikrobielle und endogene Aktivatoren des angeborenen Immunsystems regulieren die DC-Reifung und Aktivierung.

Der Zeitpunkt der Aktivierung ist entscheidend für den resultierenden Effekt.

Fast ausgereifte DCs werden zu voll aktiven antigen-präsentierenden Zellen aktiviert.

Im Gegensatz dazu kann eine Stimulation in frühen Stadien die Reifung blockieren oder sogar suppressive DCs fördern.

Frühe und späte Entzündungsantwort von Monozyten

Mikrobielle und endogene Stimuli aktivieren das angeborene Immunsystem.

Eine kontinuierliche Stimulation induziert hingegen einen Toleranzstatus in Phagozyten.

In diesem Toleranzstatus zeigen Phagozyten ein hoch spezifisches Expressionsmuster.

Epigenetische Mechanismen spielen in diesem Prozess eine wichtige Rolle.

Pathologische Immunreaktionen

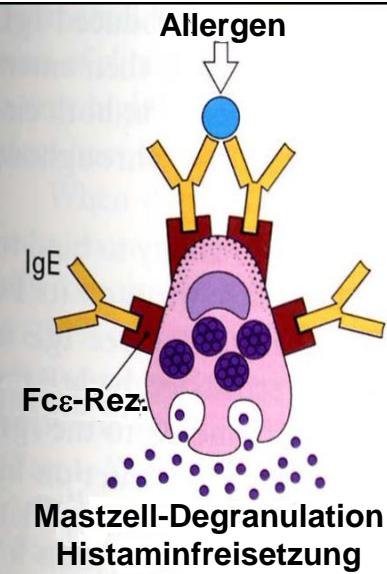
Antigen	Antwort auf Antigen	
	Aktiv	Defizient
Infektionen	Protektive Immunität	Chronische Infektion
harmloser Reiz	Allergie	Keine Antwort
Transplantat	Abstoßung	Akzeptanz
Eigenes Organ	Autoimmunität	Keine Antwort
Tumor	Tumorimmunität	Krebs

Allergische Reaktionen

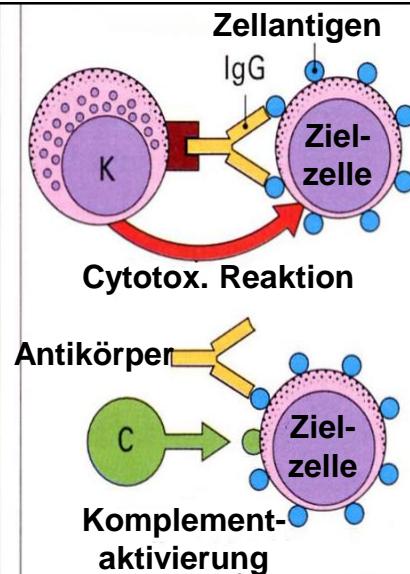
- Entzündungsreaktion auf einen ‚harmlosen‘ Reiz
- Allergen-spezifisch
- Reaktion erst bei wiederholtem Kontakt
- Rezidivierende Entzündungsreaktionen

Hypersensitivität

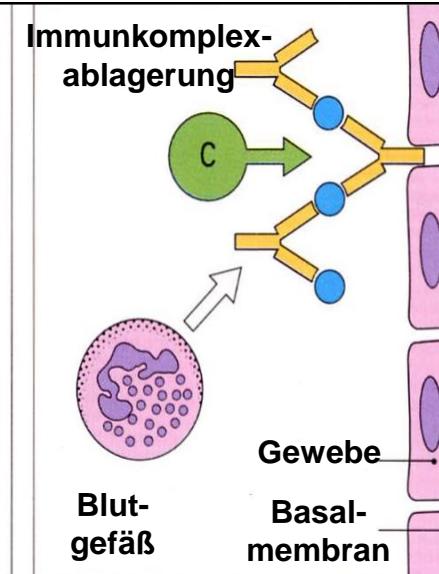
Typ I



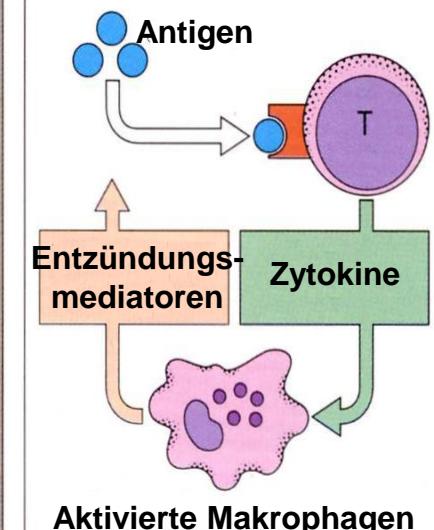
Typ II



Typ III



Typ VI



Typ-I-Reaktion

- IgE-Antikörper vermittelte Immunreaktion
- Aktivierung von Mastzellen
- Heuschnupfen, Asthma, atopisches Ekzem, Anaphylaxis, Nahrungsmittelallergie
- Genetische Veranlagung und Umwelteinflüsse

Mastzellen

- Aktivierung über IgE-Rezeptoren
- Freisetzung inflammatorisch aktiver Substanzen (Histamin, IL-4)
- Verschiedene Mastzellpopulationen in unterschiedlichen Geweben

Asthma bronchiale

- **IgE-vermittelte Mastzellaktivierung**
- **Bronchusobstruktion**
- **Chronische Entzündungsreaktion**

Typ-II-Reaktion

- **Zell- oder Matrix-gebundenes Antigen**
- **Antikörper vermittelte Immunreaktion**
- **Zytotoxische Reaktion (Phagozytose, Komplement)**
- **Transfusionsreaktionen, Medikamentenallergie**

Morbus hämolyticus neonatorum

- **Rhesus-Unverträglichkeit**
Mutter negativ, Fetus positiv
- **1. Schwangerschaft**
Sensibilisierung, keine Klinik
- **Folgende Schwangerschaften**
Hämolyse
- **Anti-D-Prophylaxe**

Typ-III-Reaktion

- lösliches Antigen
- Immunkomplex vermittelte Reaktion
- Aktivierung von Neutrophilen und Komplement
- Frustrane Phagozytose
- Autoimmunerkrankungen, Infektionen, Arthus-Reaktion, Serumkrankheit

Typ-IV-Reaktion

- **T-Zell- vermittelte Immunreaktion**
- **Verzögerte Immunreaktion**
- **Kontaktdermatitis**
- **Tuberkulinreaktion**
- **Granulombildung**

Hypersensitivitätsreaktion Typ IV

Klinisches Bild	Antigen	Konsequenzen
Hypersensitivität vom verzögerten Typ	Proteine Insekten gifte Tuberkulin	Hautschwellung Erythem, Infiltrate Dermatitis
Kontaktallergie	Haptene DNFB Nickel Chromate	Erythem Infiltrate Blasen Intradermale Abszesse
Zöliakie	Gliadin	Zottenatrophie Malabsorption

Immundefekte

Keine Hinweise auf einen Immundefekt sind:

- **Häufige Infekte, die jedoch komplett ausheilen (unspezifisches Symptom, bis zu 12x/Jahr normal)**
- **Hohes Fieber**
- **Niedrigere Immunglobulinkonzentrationen sind im Kindesalter normal.**

Immundefekte

Hinweise auf einen Immundefekt sind:

- **Chronische Infekte / schlechtes Gedeihen**
- **Atypische Lokalisationen (z. B. Hautabszesse)**
- **Atypische Erreger**
- **Schwerwiegende Infekte (z. B. Pneumonien)**
- **Hepatosplenomegalie**
- **Impfkomplikationen oder Impfversager**
- **Autoimmunerkrankungen in den ersten Lebensjahren**

Phagozytendefekte: Klinik

- **Gram-positive bakterielle Infektionen**
- **Abszesse**
- **Infekte der oberen Atemwege**
- **Pneumonien**
- **Pilzinfektionen (Aspergillen)**
- **Nabelinfektionen**

Phagozytendefekte: Klassifikation

- **Leukozyten-Adhäsionsdefekte**
- **Abtötungsdefekte (Septische Granulomatose)**
- **Aktivierungsdefekte (IFN- γ , IL-12)**
- **Phagozytosedefekte etc. (Chediak-Higashi-Defekt, Hyper-IgE-Syndrom)**

Leukozyten-Adhäsions-Defekt Klinik

- Chronisch-rezidivierende Infekte
- Gram-positive Erreger
- ‚Kalte‘ Abszesse (keine Eiterbildung)
- Massive Leukozytose

NADPH-OXIDASE

- Die NADPH-Oxidase bildet Sauerstoffradikale
- Sauerstoffradikale sind ein wichtiger anti-mikrobieller Mechanismus
- Komponenten der NADPH-Oxidase werden autosomal und X-chromosomal vererbt

Septische Granulomatose (NADPH-OXIDASE-DEFEKT): Klinik

- **Gram-positive bakterielle Infektionen**
- **Abszesse**
- **Pneumonien**
- **Pilzinfektionen (Aspergillen)**
- **Nabelinfektionen**
- **Sepsis**

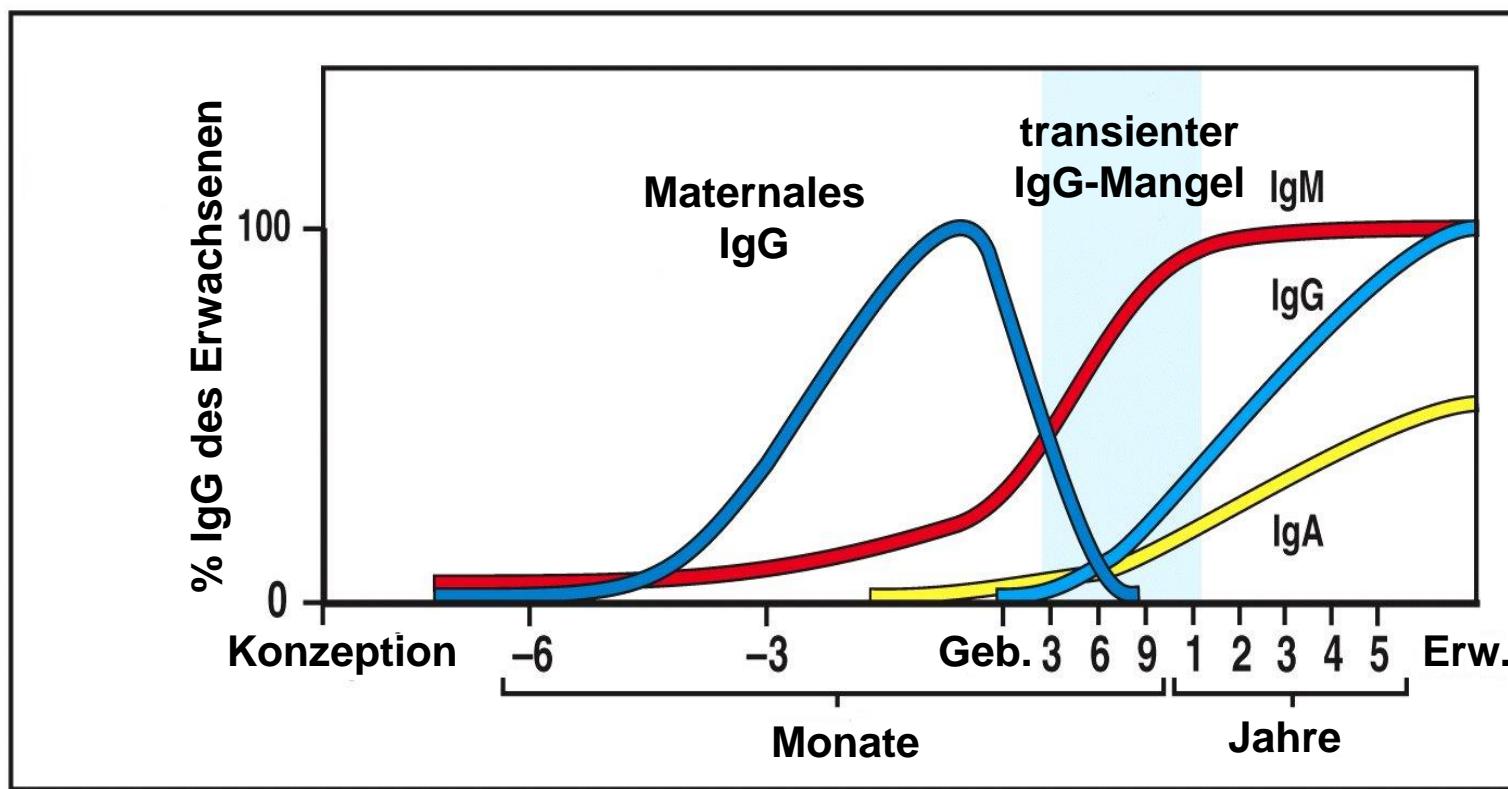
Phagozytendefekte: Therapie

- Konsequente antibiotische Therapie von Infektionen (intrazelluläre Erreger)
- Antibiotische Dauerprophylaxe
- ggf. Knochenmarktransplantation

B-Zell-Defekte: Klassifikation

- **Transiente Hypogammaglobulinaemie im Säuglingsalter**
- **X-chromosomale Hypogammaglobulinaemie**
- **Hyper-IgM-Syndrom**
- **CVID (‘common variable immunodeficiency’)**
- **Ig-Subklassendefekte**
- **Sekundäre Erkrankungen (Infekte, Medikamente)**

Transiente Hypogammaglobulinaemie im Säuglingsalter



B-Zell- und Komplement-Defekte

- **Lokalisation**
- Otitis media
- Bronchitis
- Pneumonie
- Meningitis
- Dermatitis
- Malabsorption
- **Erreger**
- eingekapselte Bakterien
 - Streptokokken
 - Haemophilus infl.
- Gram-neg. Bakterien
- Viren selten
 - (Echoviren)

Autoimmunerkrankungen

Therapie von B-Zell-Defekten

- **Immunglobulin-Substitution**
- **Konsequente, antibiotische Therapie bakterieller Infekte**
- **Knochenmarktransplantation nur bei kombinierten, schweren Defekten**

T-Zell-Defekte: Klinik

- **Klinik**
- **Aplasie oder Hypoplasie des Thymus oder der peripheren Lymphknoten**
- **Lymphopenie**

- **Erreger**
- **Virusinfekte**
- **Pilzinfektionen**
- **Protozoen**

Defekte der zellulären Abwehr: Klassifikation I

„Severe combined immunodeficiency“ (SCID)

- A. Vorzeitiger Lymphozyten-Vorläufer-Zelltod infolge Purinmetabolismus-Defekten (T-B-NK-)
 - ADA-Mangel (Adenosindeaminase)
- B. Signaltransduktionsdefekt über common γ -chain-abhängige Zytokinrezeptoren (T- B+)
 - X-chromosomaler γ -chain Mangel
 - Jak3 Mangel
 - IL-7R α -Defekt
- C1. Defekte V(D)J Rekombination (T-B-NK+)
 - 1. RAG-1/RAG-2-Mangel (amorphe Mutation)
 - 2. ARTEMIS-Defekt
 - 3. DNA-Ligase4-Defekt
- C2. Halbdefekte V(D)J Rekombination (T+ B-)
 - Omenn-Syndrom (hypomorphe Mutation RAG1/RAG2 Mutation)

Defekte der zellulären Abwehr: Klassifikation II

T-Zell-Defekte

A. Reine T-Zell-Defekte

- CD45 Deletion
- CD3-Mangel (T-Zell-Rezeptor)
- Primärer CD4-T-Zell-Mangel
- ZAP-70 Mangel (CD8 Lymphopenie)
- TAP 2 Peptid Transporter Mangel
- MHC Klasse II Mangel

B. Syndrome mit T-Zell-Defizienz

- DiGeorge-Syndrom (CATCH22)
- Wiskott-Aldrich-Syndrom

T-Zell-Defekte: Therapie

- Konsequente Therapie von Pilz- und Protozoeninfektionen
- Therapie der Varizellen
- ggf. Knochenmarktransplantation

Immundefekte: Diagnostik

- **Anamnese: Atypische Infektionen, Symptomatik im Intervall**
- **Infekte: gram-positive/-negative Bakterien, intrazelluläre Bakterien, Pilzinfektionen, virale Infekte**
- **Klinik: Leber, Milz, Lymphknoten, Thymus**
- **Leukozytenzahl und Differenzierung (Granulozyten, Monozyten, Lymphozyten)**
- **Entzündungsparameter (CRP=Akutphasenprotein)**
- **Immunglobulinkonzentrationen, Komplement**
- **Impftiter, erregerspezifische Antikörper**
- **Lymphozytensubpopulationen, NK-Zellen**
- **Leukozytenfunktionen (z. B. „respiratory burst“, Lymphozytenproliferation)**

Autoimmunerkrankungen

- Entzündungsreaktion ohne ersichtlichen Grund
- Organ-spezifisch / Antigen-spezifisch ???
- Chronisch rezidivierende Entzündungsreaktionen

HLA-Assoziation von Autoimmunerkrankungen

Erkrankung	HLA-Allel	Relatives Risiko
Ankylosierende Spondylitis	B27	87,4
Akute Uveitis anterior	B27	10
Multiple Sclerose	DR2	4,8
Myastenia gravis	DR3	2,5
SLE	DR3	5,8
Diabetes mellitus Typ I	DR3/DR4	25
Rheumatoide Arthritis	DR4	4,2
Hashimoto Thyreoiditis	DR5	3,2

HLA-System und Autoimmunerkrankungen

- Assoziation verschiedener HLA-Typen mit spezifischen Autoimmunerkrankungen
- Vorkommen auch bei gesunden Personen
- Risikofaktor
- keine alleinige Ursache
- kein Beweis für eine Autoimmunerkrankung

T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen

- Übertragbar durch autoreaktive T-Zellen
- Experimentelle Modelle:
 - Diabetes mellitus Typ I
 - Multiple Sklerose
 - Experimentelle Arthritiden

B-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankungen

- Autoantikörper
 - zytotoxische Effekte
 - aktivieren biologische Funktionen
 - inhibieren biologische Funktionen
- Autoimmunhämolytische Anämien
- M. Basedow
- Myastenia gravis

Mechanismen von Autoimmunerkrankungen

- Zerstörung von Zell- oder Gewebegrenzen
- Infektion von Antigen-präsentierenden Zellen
- Bindung von Auto-Antigenen an Pathogene
- Molekulare Mimikri
- Superantigen
- Durchbrechung von Toleranz

- Pathologische Ko-Stimulation

Rheumatoide Arthritis

Rheumatoide Arthritis

- Entzündung der Synovia
- Kein Autoantigen bekannt
- Beteiligung des angeborenen und erworbenen Immunsystems
- Invasives und destruktives Wachstum der entzündeten Synovia (Pannus)

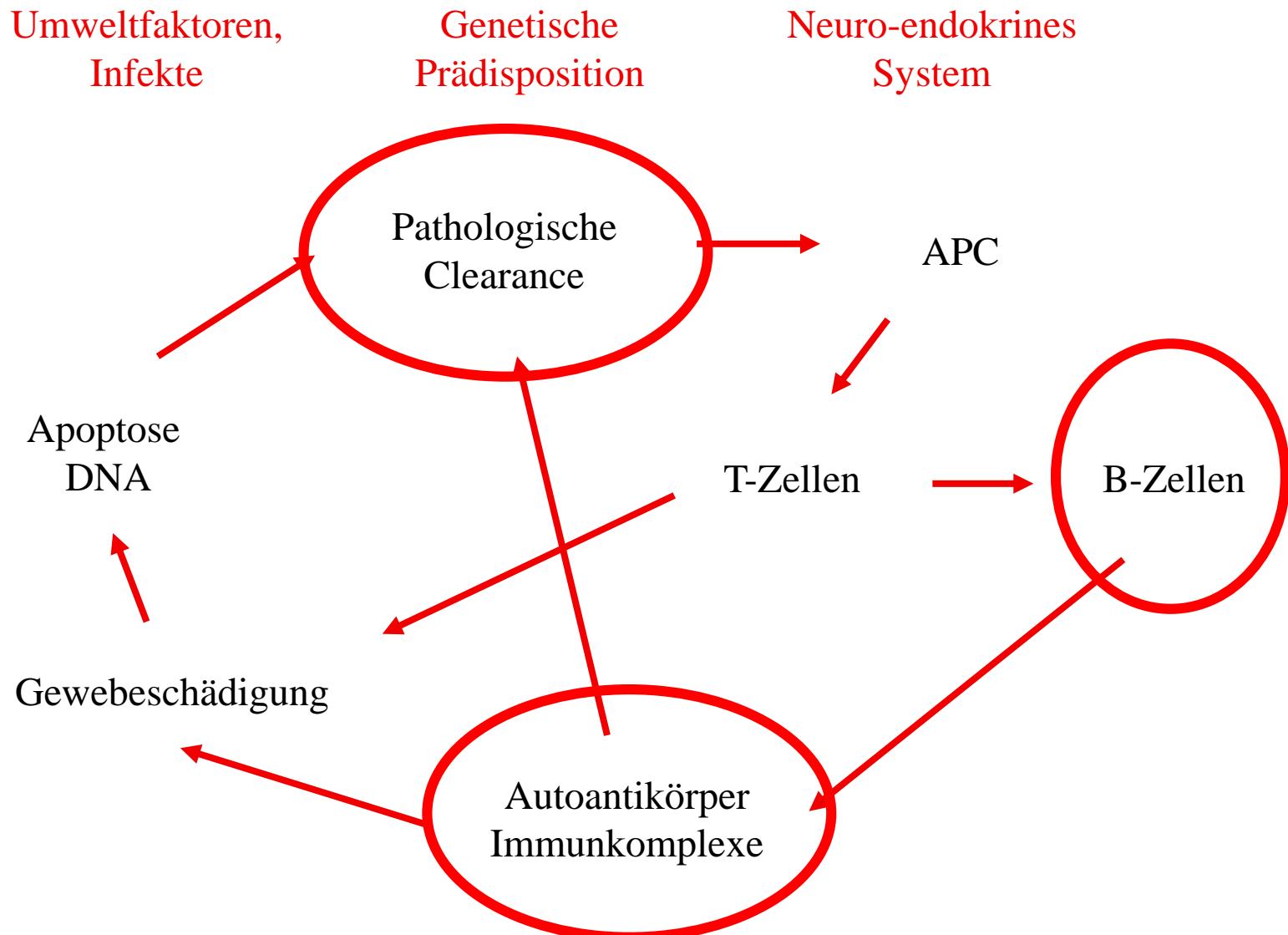
VASKULITIDEN

Vasculitiden

- Immunkomplexablagerungen
- Aktivierung von Phagozyten in der Gefäßwand
- Klinik abhängig von der Größe der beteiligten Gefäße

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

SLE: Pathogenese



Systemischer Lupus erythematoses

- **Schmetterlingserythem, discoider Lupus**
- **Photosensitivität, mukocutane Ulzera**
- **Arthritis, Nephritis, Encephalopathie**
- **Serositis**
- **Cytopenie**
- **Immunserologie (anti-dsDNA, etc.)**
- **Antinucleäre Antikörper**

Systemischer Lupus erythematoses

- Multiorganbeteiligung
- Polyklonale B-Zellaktivierung
- Gestörte Clearance von apoptotischen Zellen
- Autoantikörper gegen Zellkernmaterial
- Aktiviertes Immunsystem, aber geschwächte Infektabwehr

Autoimmunerkrankungen

- Spezifische Autoantigene nur selten bekannt
- Multiple Erkrankungen
- Multiple Pathomechanismen
- Ursachen und Pathomechanismen meist nicht genau bekannt
- Klinisches Bild teilweise durch die Dominanz bestimmter Immunmechanismen erklärbar

