

Immunologieskript zur Vorlesung

Symptome der Entzündung

Dolor

Calor

Rubor

Tumor

Schmerz

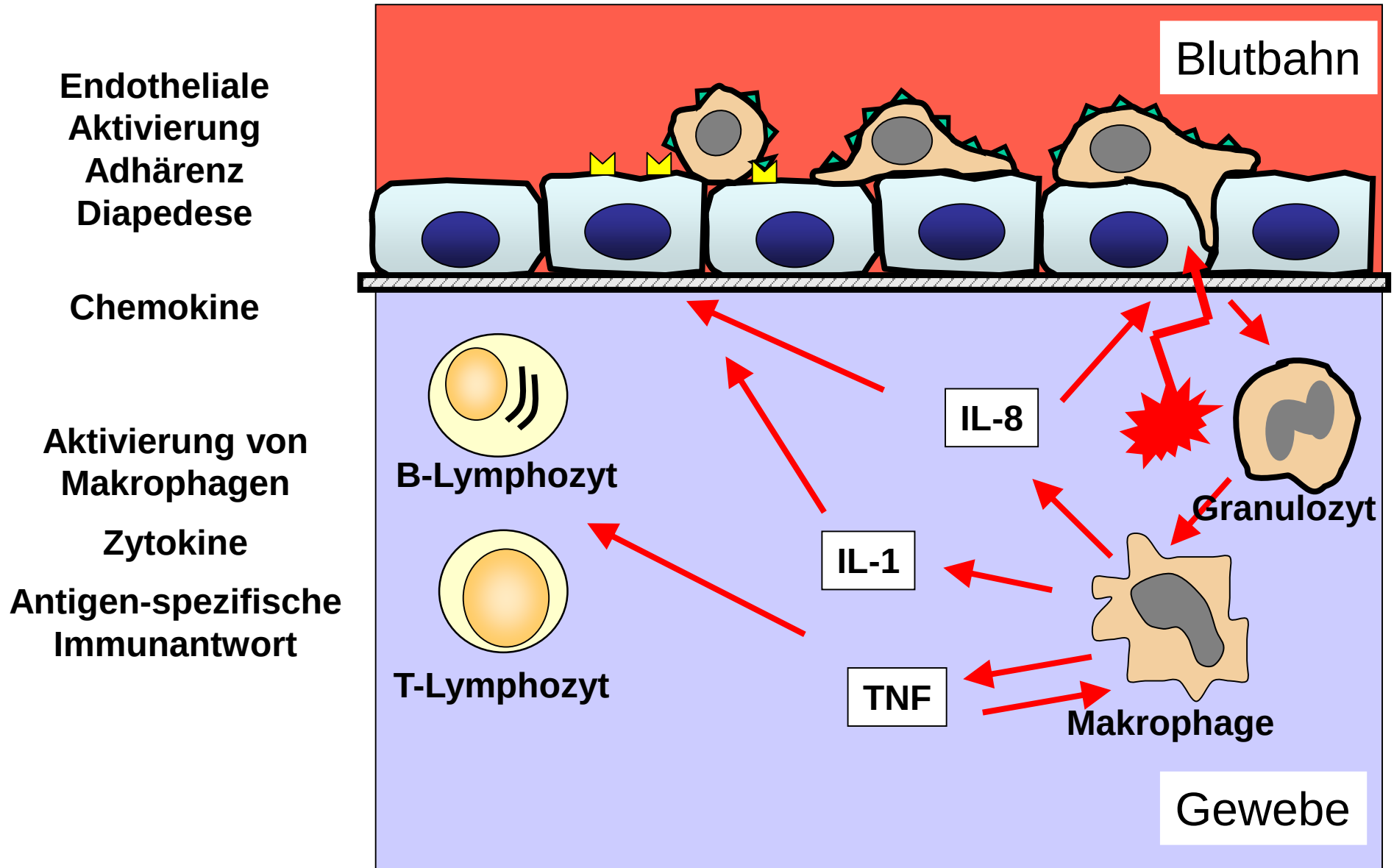
Überwärmung

Rötung

Schwellung

Celsus, 1. Jhd. nach Christus

Mechanismen der Entzündung



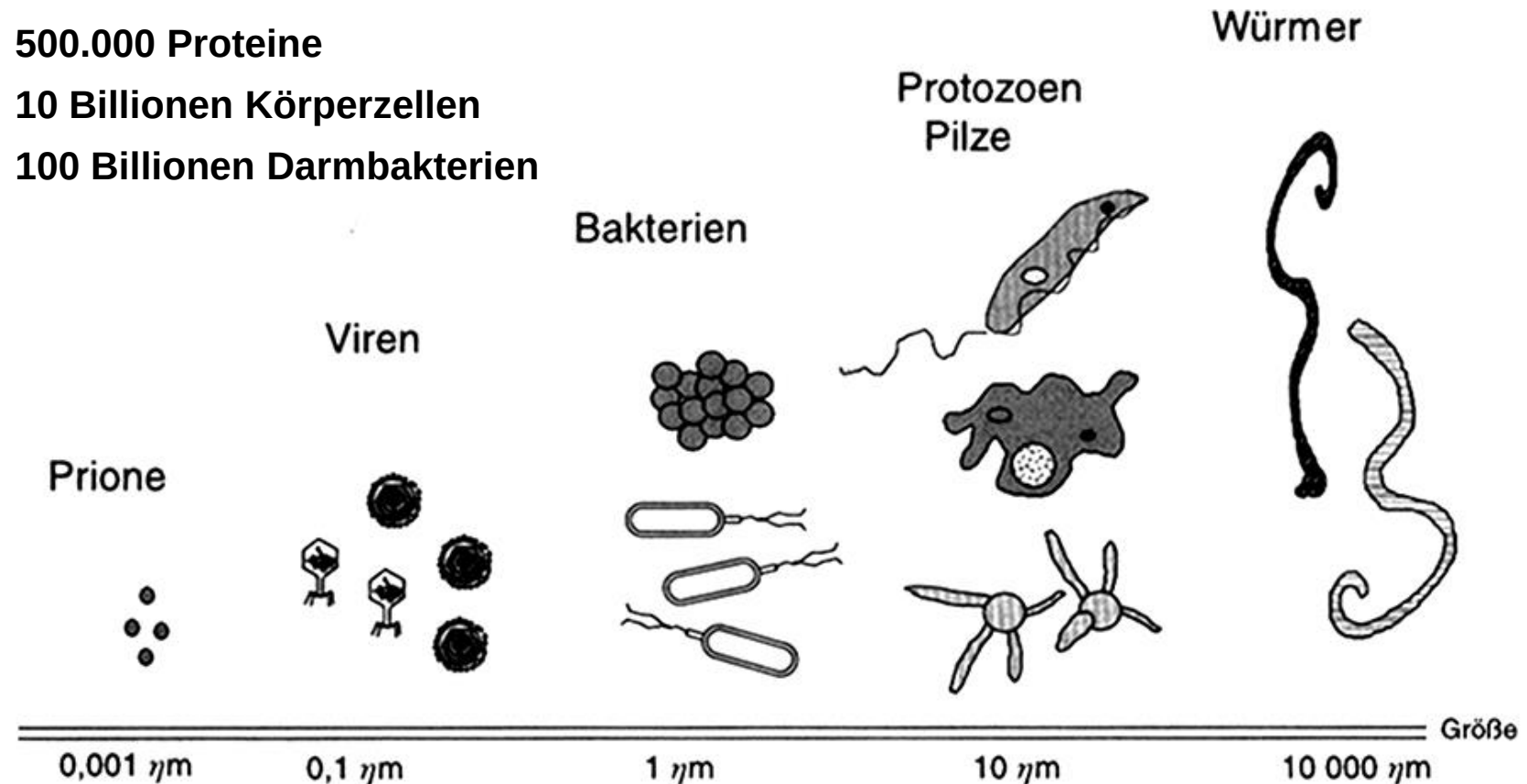
Gruppen von Infektionserregern

25.000 Gene

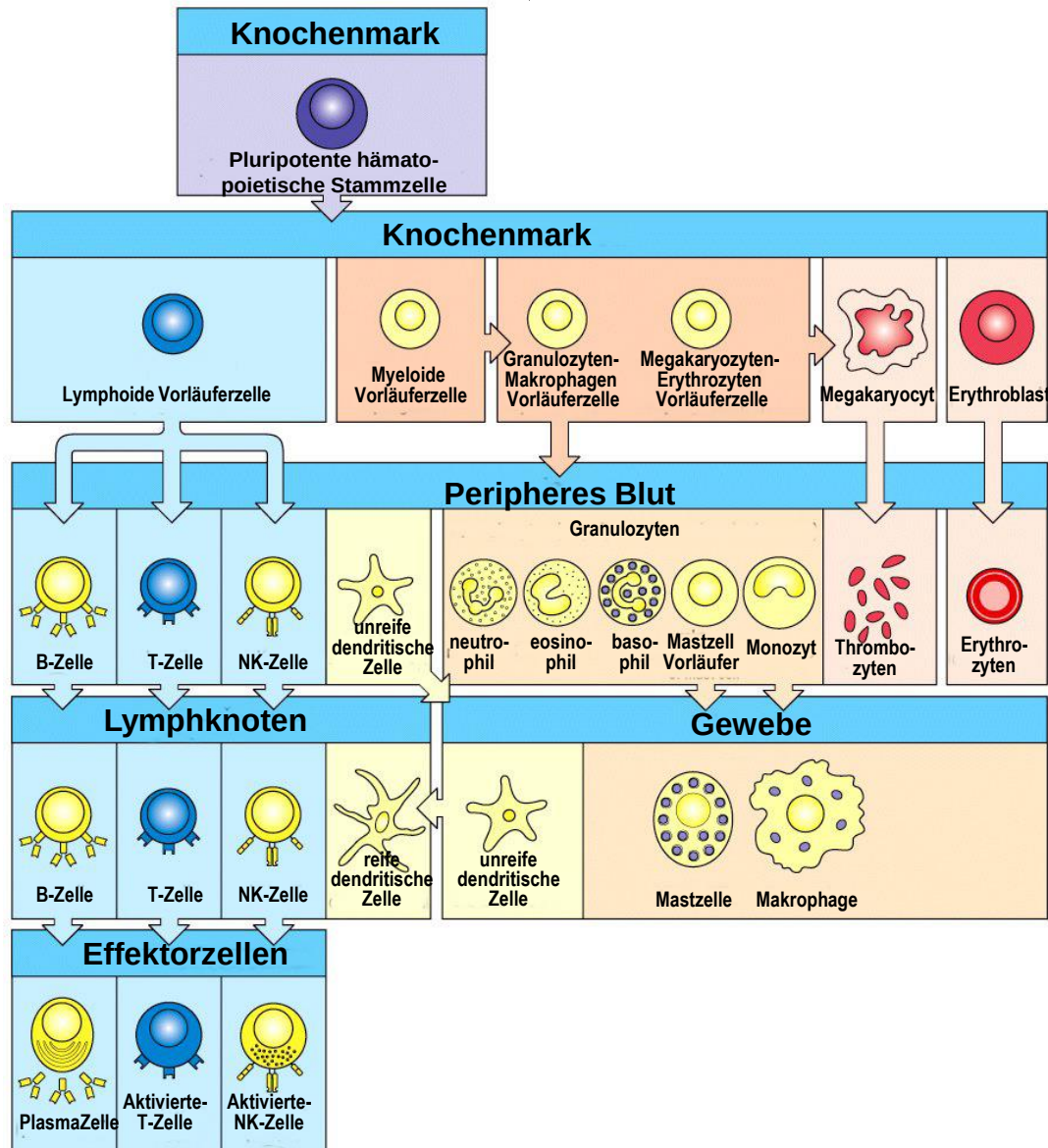
500.000 Proteine

10 Billionen Körperzellen

100 Billionen Darmbakterien



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. erworbenes Immunsystem

Angeborenes Immunsystem

sofortige Reaktion

generelle Pathogenerkennung

Erworbenes Immunsystem

verzögerte Reaktion

„Lernfähigkeit“

Antigenspezifität

Grundprinzipien der Infektabwehr

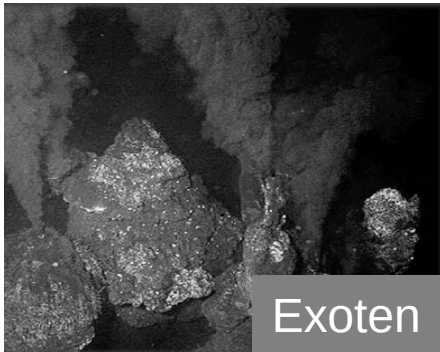


**Domäne der medizinischen
Mikrobiologie**
**Infektabwehr: angeborenes
und adaptives Immunsystem**

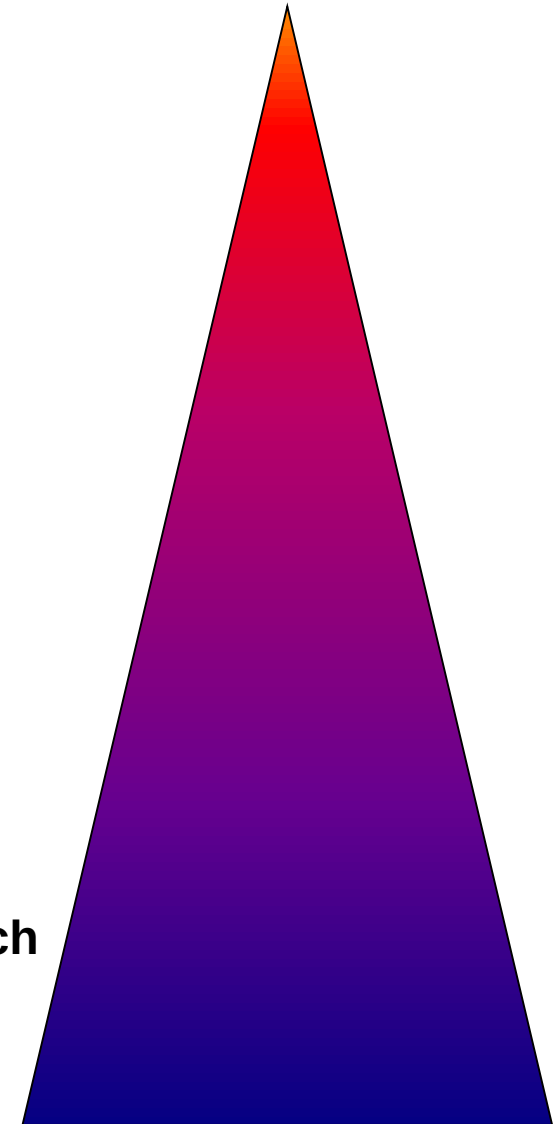


**Infektabwehr: v.a.
angeborenes Immunsystem**

➤ **mehr als 95 % der täglichen
Infektabwehr erfolgt
unbemerkt**



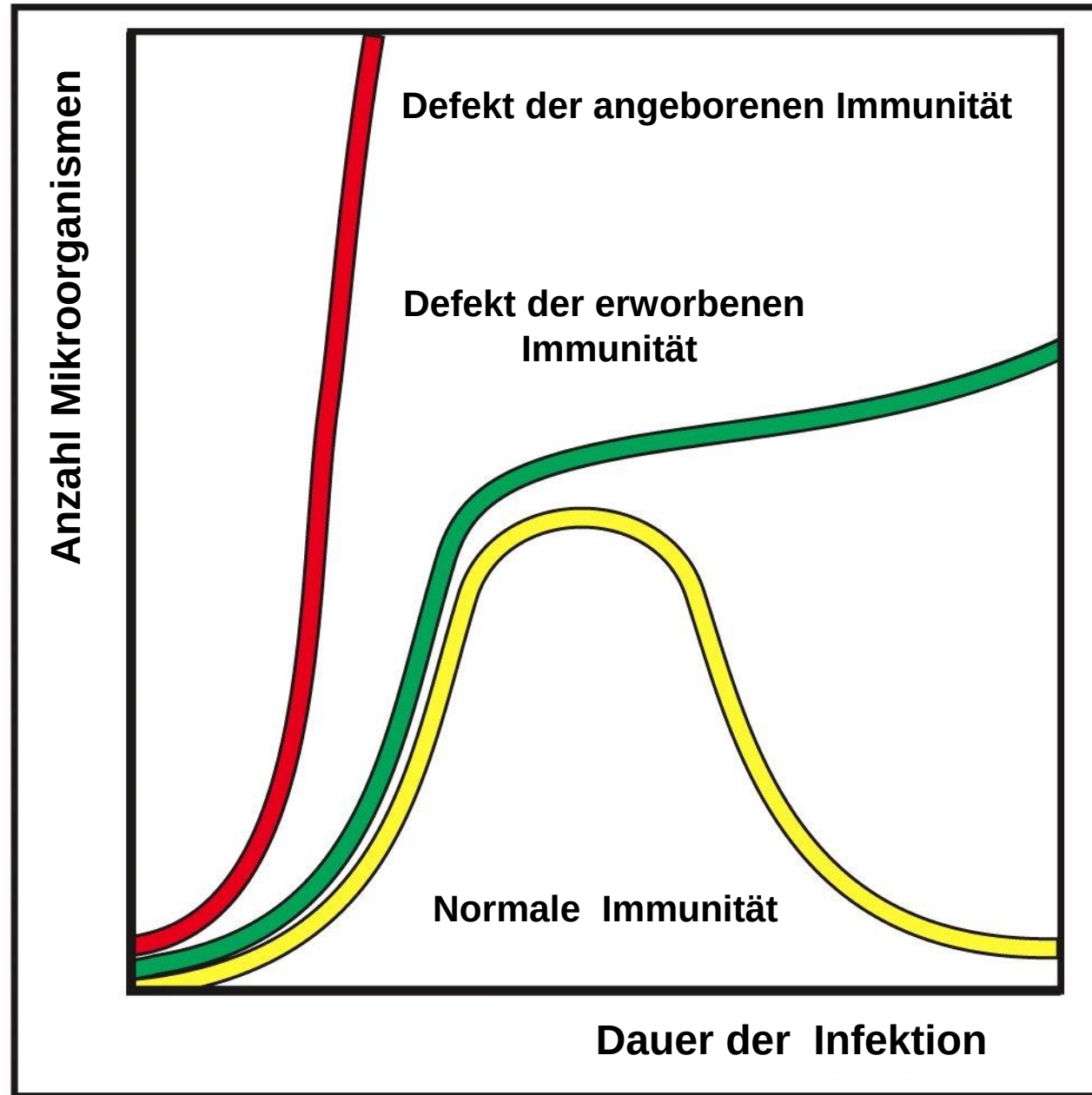
Infektabwehr: nicht erforderlich



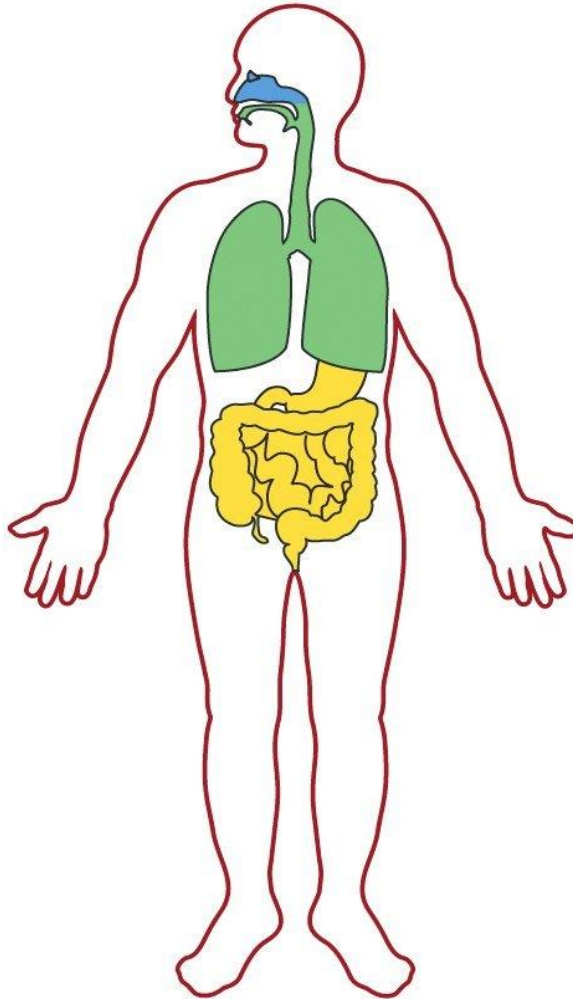
Angeborene Immunität

Übersicht Immunsystem

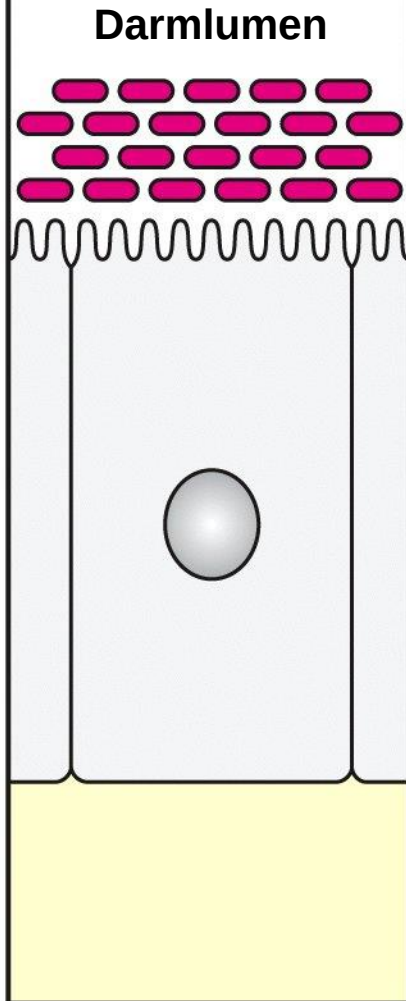
- **Angeborene Infektabwehr**
 - Epitheliale Barriere
 - Phagozyten (Granulozyten, Monozyten und Makrophagen)
 - Anti-mikrobielle Proteine
 - Komplementsystem
- **Erworbene Immunität (antigenspezifisch)**
 - Antikörper
 - B-Lymphozyten
 - T-Lymphozyten



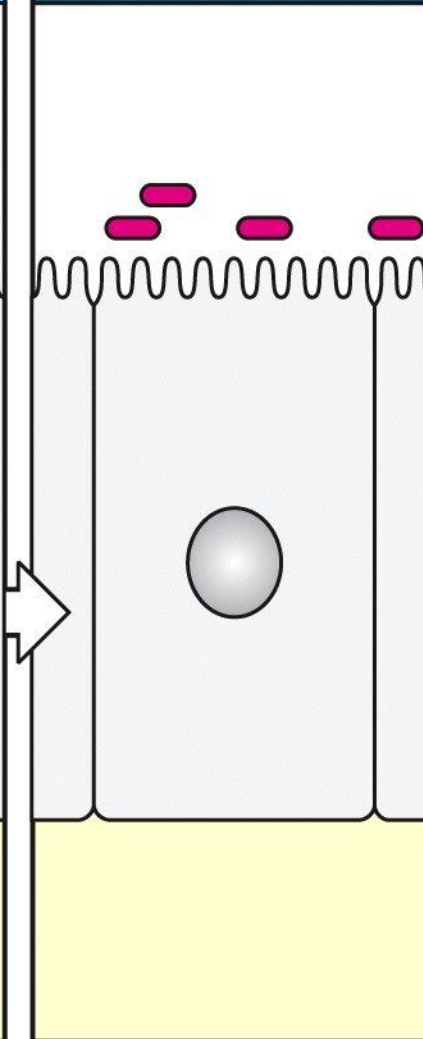
Epitheliale Barrieren gegen Infektionen



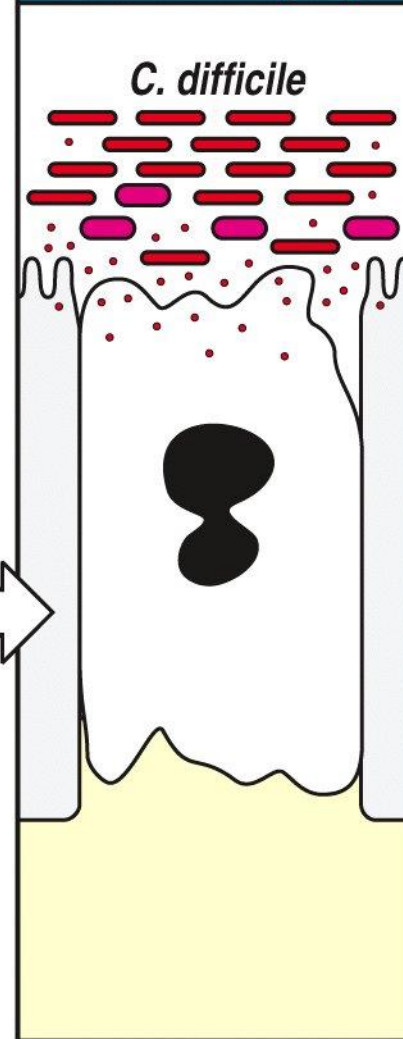
Der Dickdarm ist mit einer natürlichen bakteriellen Flora besiedelt.



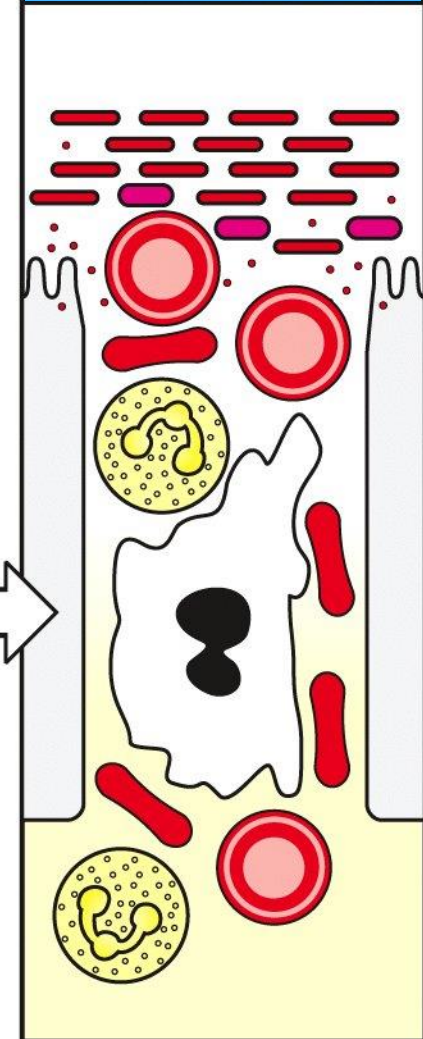
Antibiotika töten auch die natürliche bakterielle Flora.



Clostridium diff. produziert Toxine, die die Darmmukosa schädigen



Neutrophile und Erythrozyten infiltrieren in das Epithel.



Angeborene Immunität

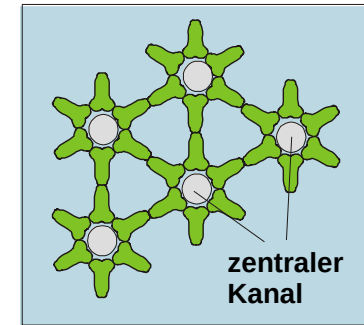
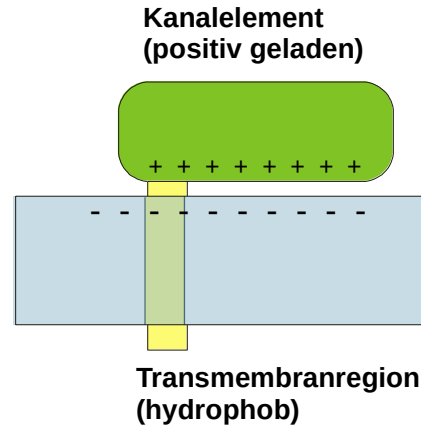
Defensine

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 Kohlenhydratgerüsts 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)

Krankheit des zähen Schleims

häufigste angeborene Stoffwechselerkrankung

Inzidenz 1:3200

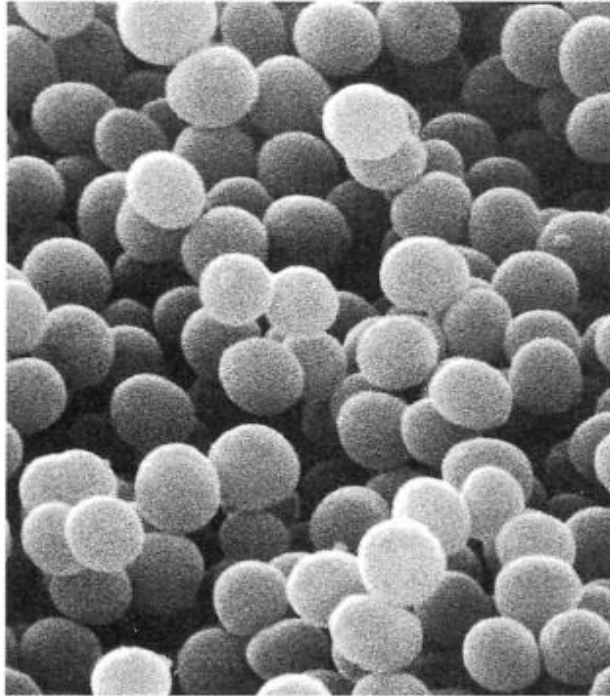
Vererbung autosomal-rezessiv

Funktion cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
reguliert cAMP-abhängigen Chlorid-Kanal auf Epithelzellen

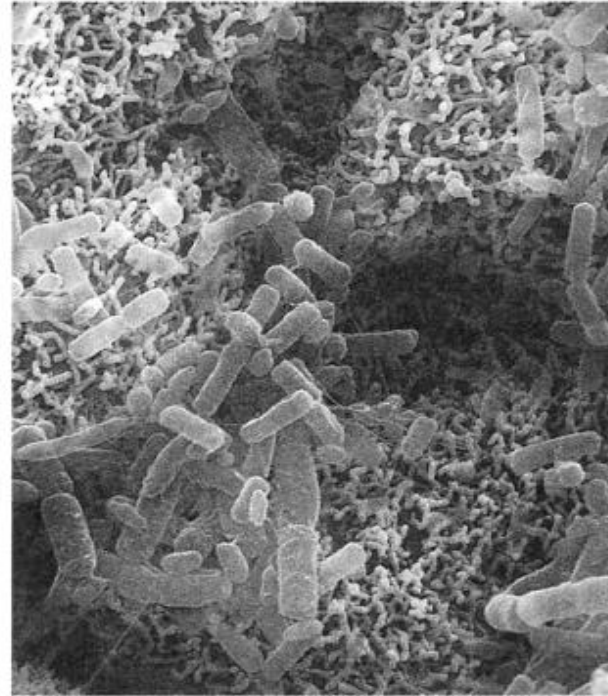
CF Lungenpathologie



Problemkeime bei CF



Staphylococcus aureus



Pseudomonas aeruginosa

Mucoviszidose = zystische Fibrose (CF)

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

Produktion von zähem Schleim

Veränderung des lokalen Mikromilieu

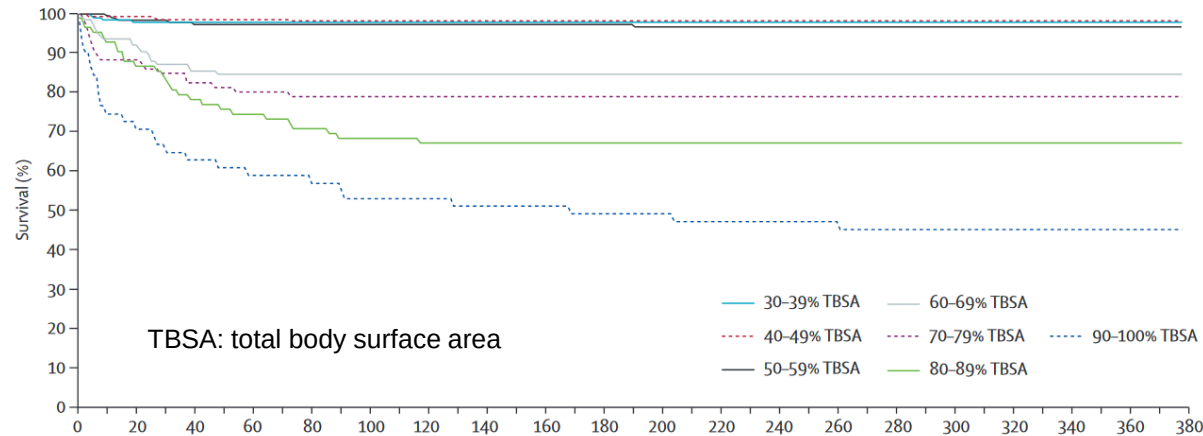
Störung der lokalen Abwehr / Clearance von Pathogenen

Chronische Infektion mit Staphylokokken und Pseudomonas

Chronische Entzündung und Lungendestruktion

Störung der Barrierefunktion: Verbrennungen

Überlebensrate nach Verbrennungstrauma



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

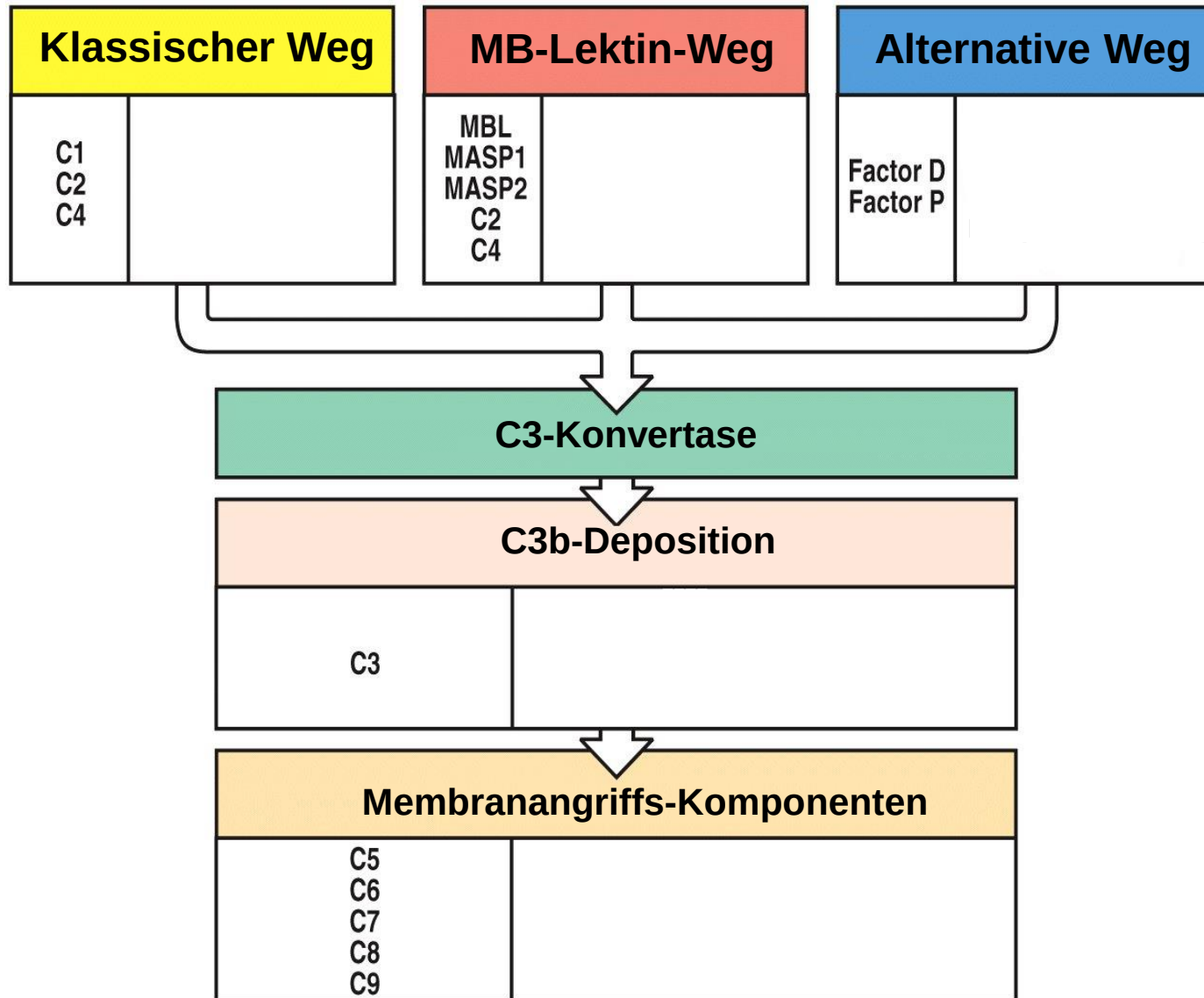
Reaktionen des Endothels

- **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**

Komplementdefekte

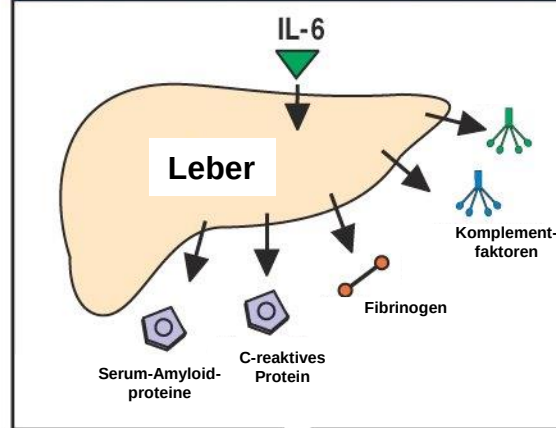


Komplement: Vermittler zwischen angeborenem und adaptivem Immunsystem

- **Aktivierung durch Antikörper (klassisch) oder Pathogene (alternativ, MBL)**
- **Aktiviert einen zytotoxischen Mechanismus**
- **Freisetzung chemotaktischer Peptide**
- **Opsonierung, Phagozytose**

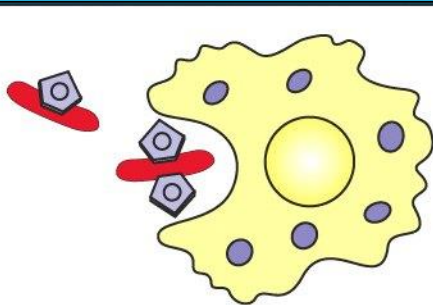
Akutphaseproteine

IL-6 induziert die Synthese von Akut-Phase-Proteinen in der Leber.

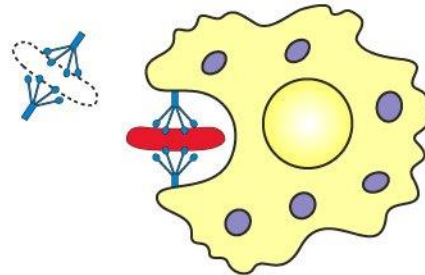


- Induktion durch Zytokine (IL-6)
- Synthese in der Leber
- Opsonieren Pathogene
- Aktivieren Zielzellen

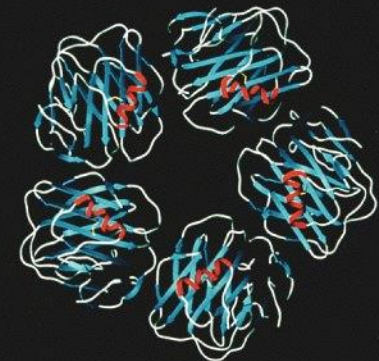
CRP bindet Bakterien und wirkt als Opsonin und aktiviert Komplement.



MBL bindet Mannose, wirkt als Opsonin und aktiviert Komplement.



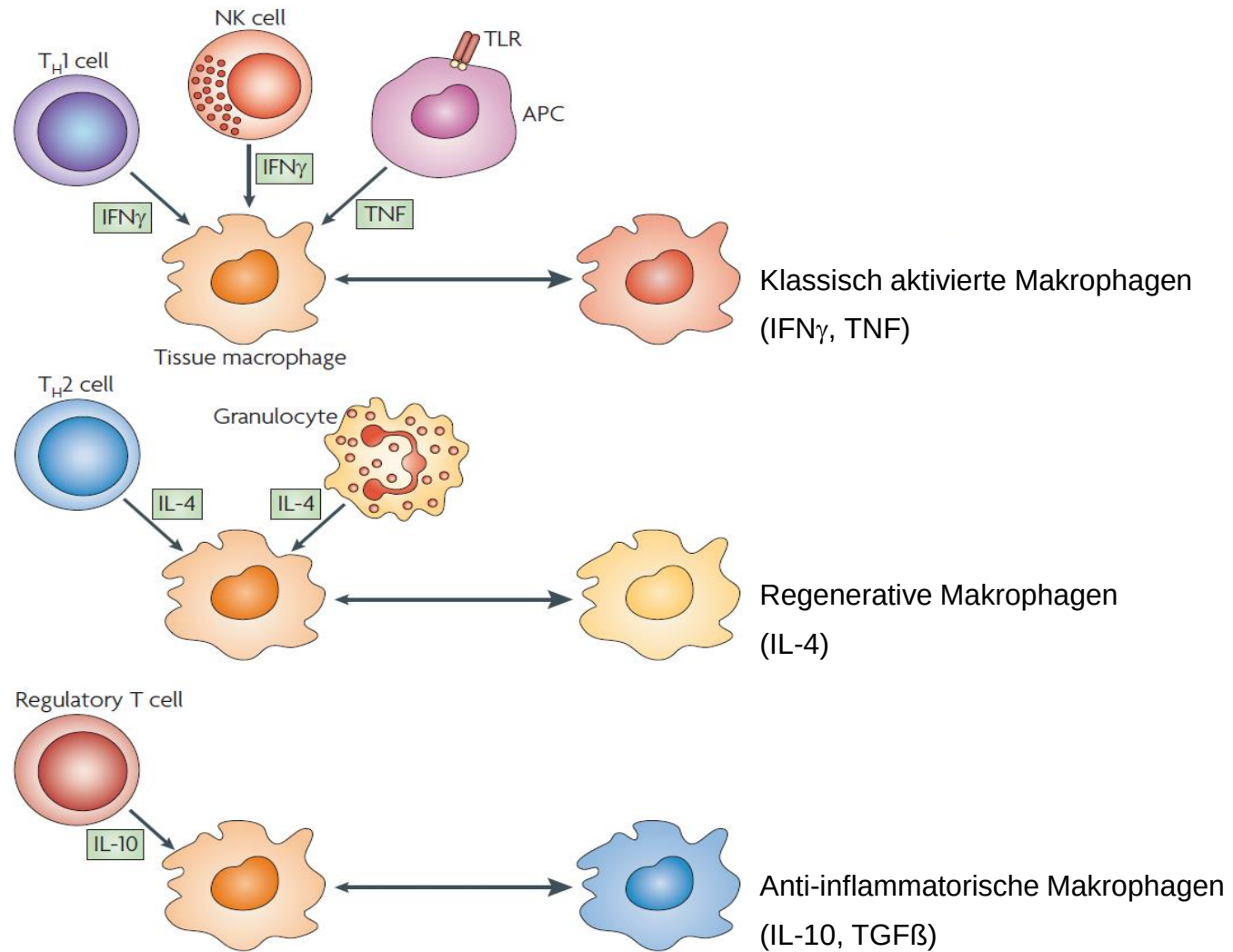
Serum-Amyloidprotein



NADPH-OXIDASE

- **Die NADPH-Oxidase bildet Sauerstoffradikale**
- **Sauerstoffradikale sind ein wichtiger anti-mikrobieller Mechanismus**

Subtypen von Makrophagen



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 Volumentherapie

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

Sepsis

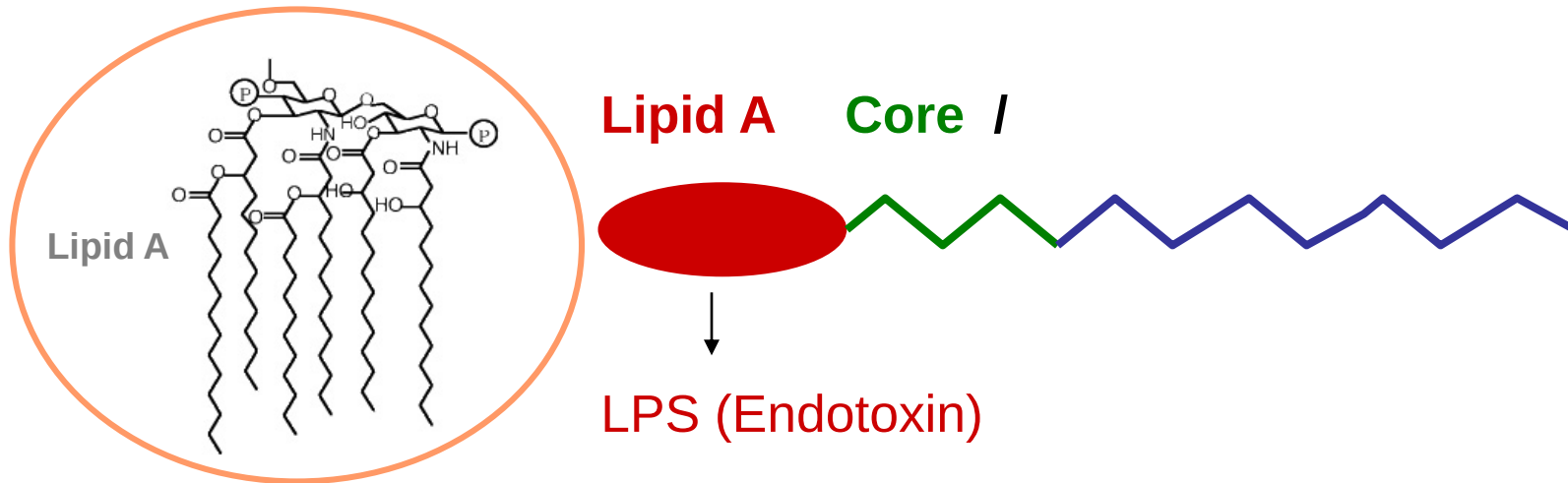
	Erkrankungen / Jahr	Todesfälle/Jahr	Sterberate
Weltweit	1.500.000	500.000	33%
Deutschland	150.000	50.000	33%
Europa	500.000	150.000	30%
USA	750.000	220.000	29%

**Erkrankungen des angeborenen
Immunsystems
(auto-inflammatorische Syndrome)**

Phagozyten

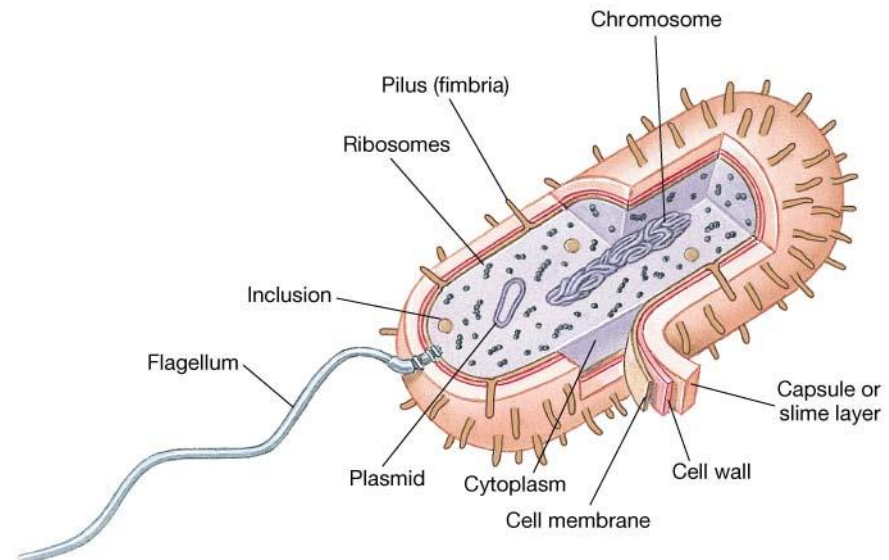
- **Granulozyten bilden die erste Welle der Blutleukozyten in der Infektabwehr**
- **Monozyten und Makrophagen sind die Vielseitigkeitskämpfer unter den Leukozyten**
- **Funktionen von Phagozyten**
 - **Phagozytose**
 - **Antimikrobielle Aktivität**
 - **Modulation der Entzündungsreaktion**

LPS / Endotoxin / Lipid A



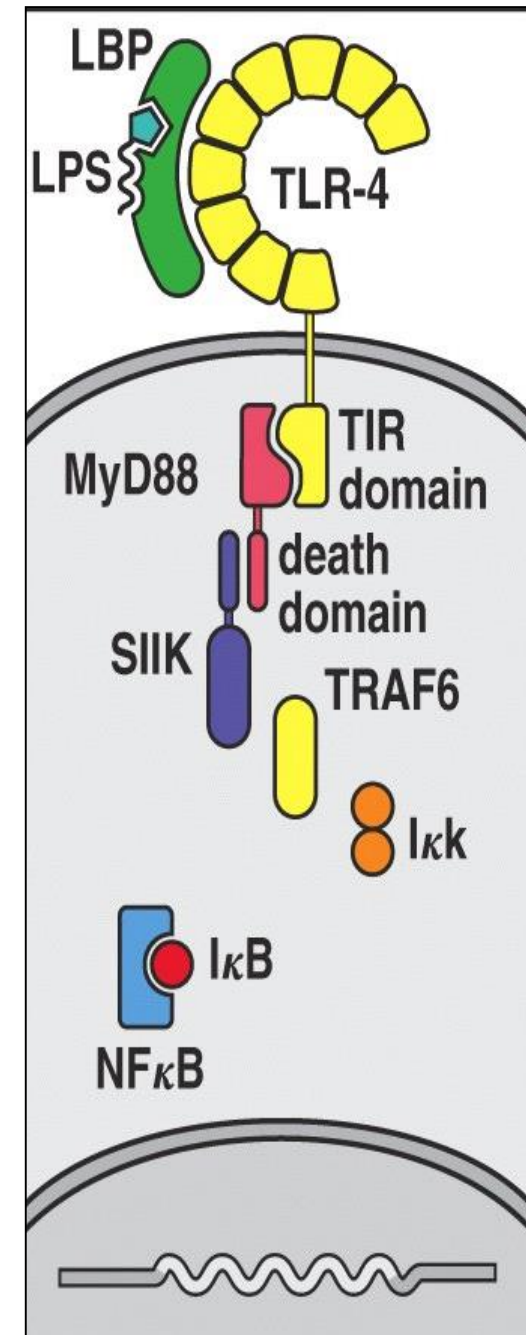
**Bestandteil der
Zellwand gram-
negativer Bakterien**

**Starker Aktivator von
Phagozyten**



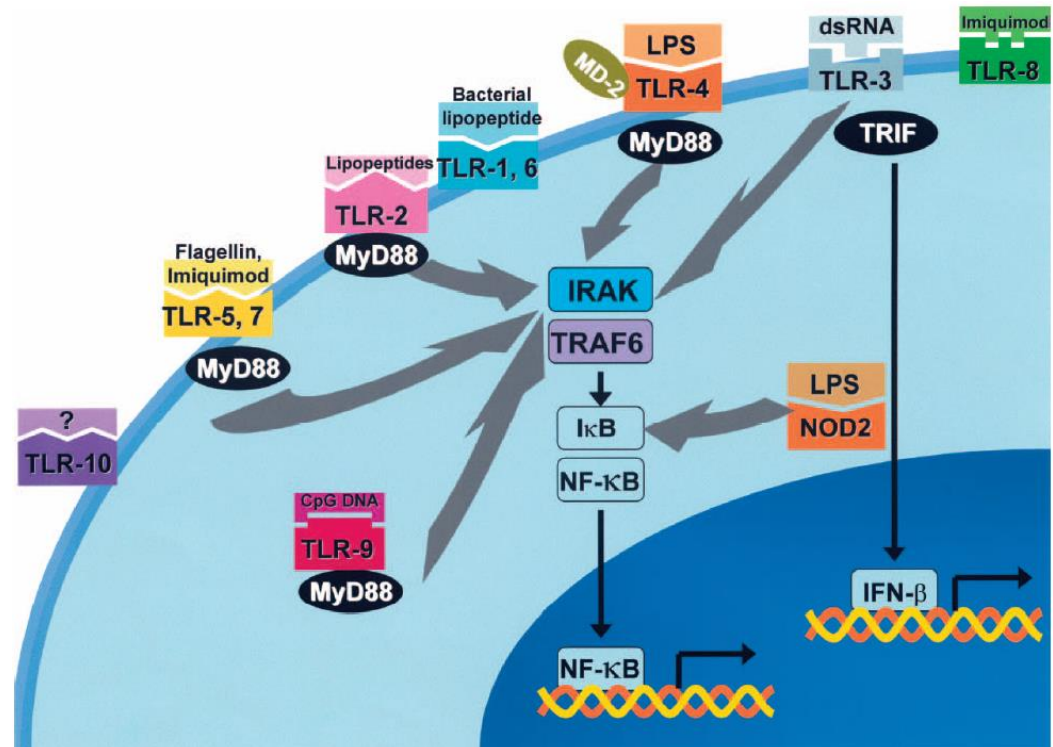
Toll-like-Rezeptoren

- 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 ?

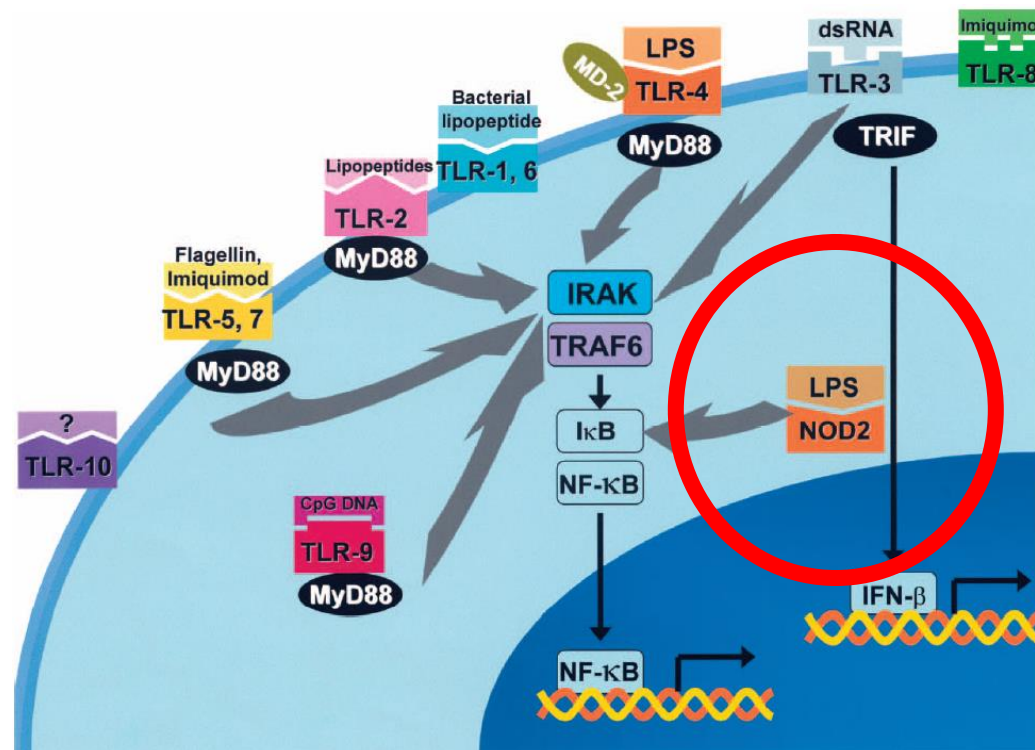


Abreu, J Pediatrics

Angeborene Immunität

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

Aktivierung durch Toll-like-Rezeptoren (TLR)



Abreu, J Pediatrics

NOD / NALP Proteine

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

NOD = nucleotide-binding oligomerization domain containing

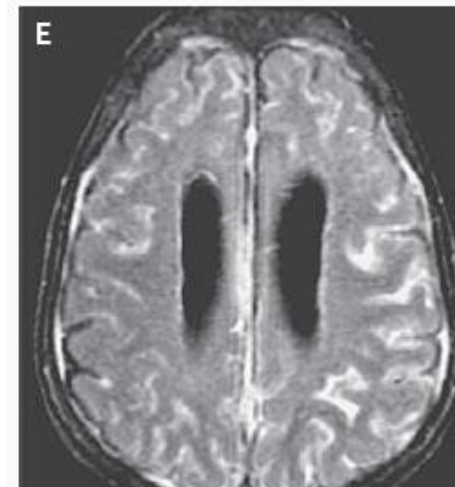
NALP = NACHT/LRR/pyrin domain-containing protein

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

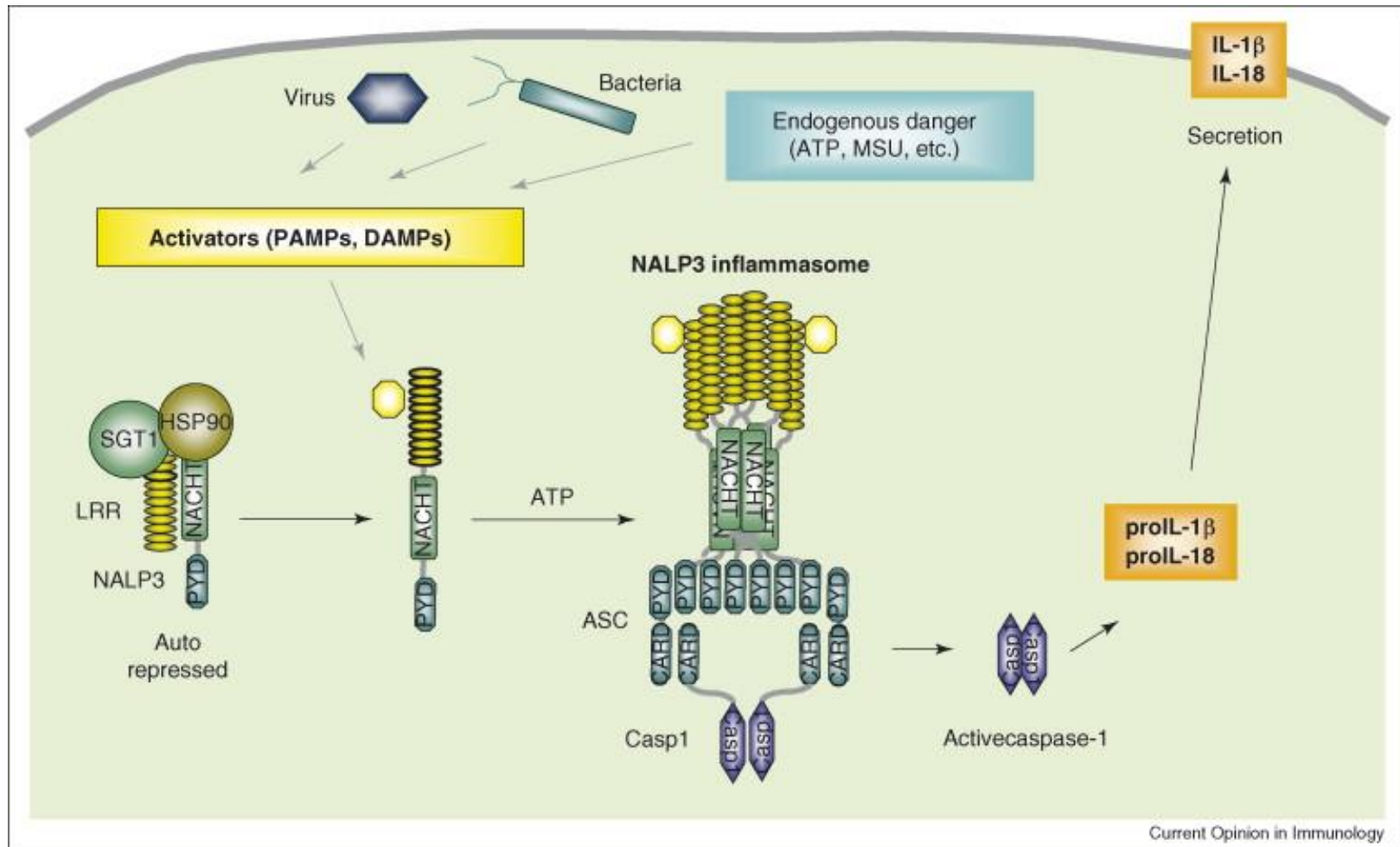
- **TNF und IL-1 werden von verschiedenen Zellen des angeborenen Immunsystems produziert.**
- **Die Expression beider Moleküle wird über NF- κ B induziert.**
- **TNF und IL-1 sind für viele Entzündungssymptome verantwortlich:**
 - Induktion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen**
 -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

G. K. 9 ½ Jahre

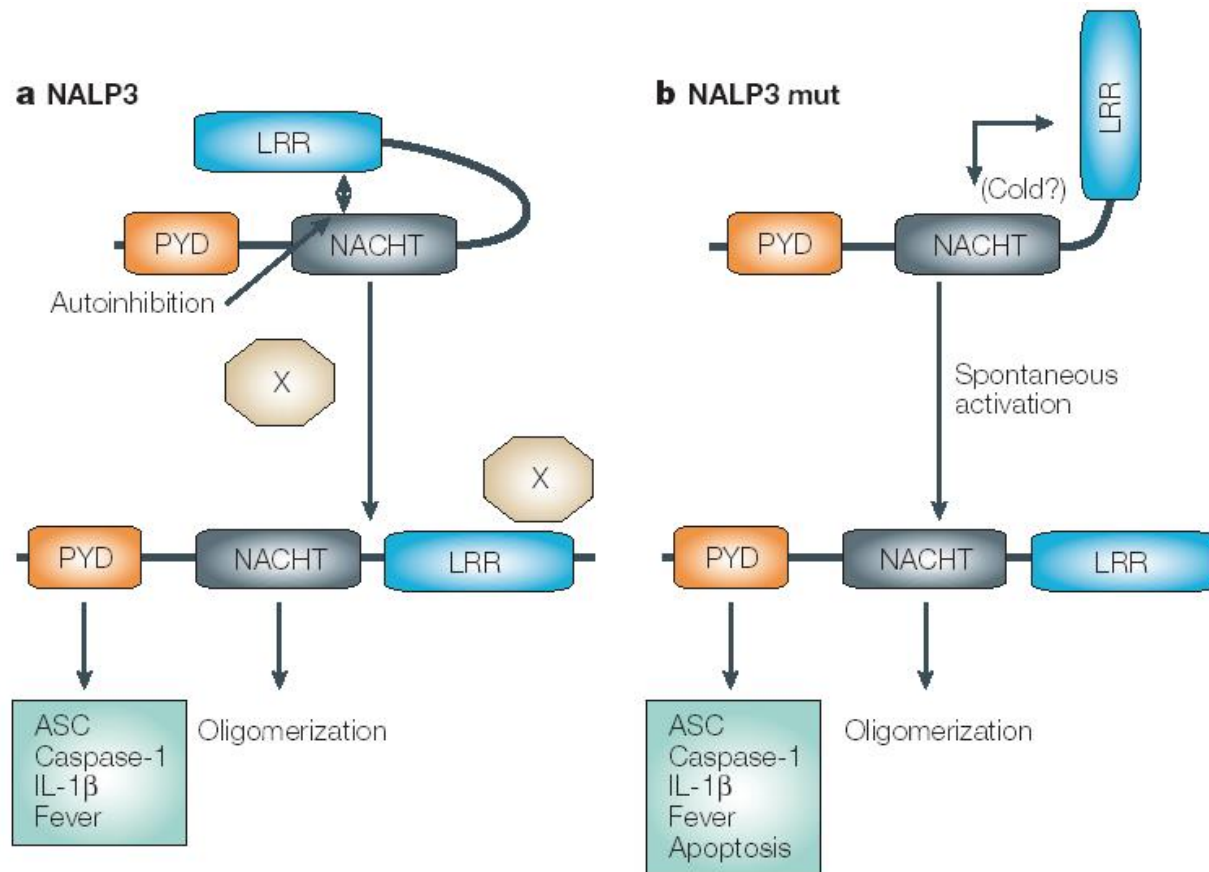
- **Fieberepisoden für 1-2 Tage**
- **Arthritis**
- **Urticaria**
- **Zunehmende Schwerhörigkeit**



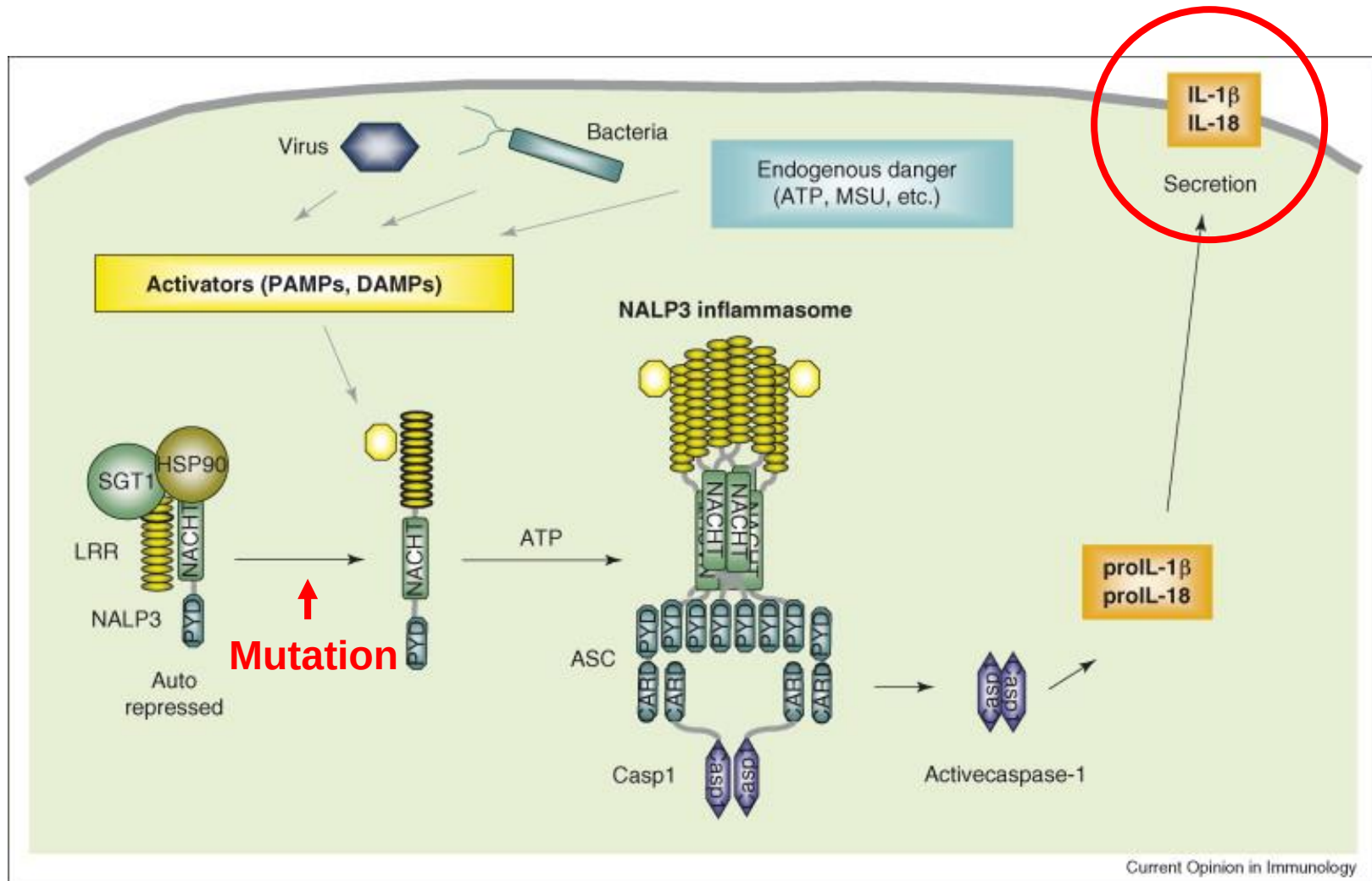
Regulation der NALP3/NLRP3-Aktivität



Regulation der NALP3/NLRP3-Aktivität



Regulation der NALP3/NLRP3-Aktivität



Familial-cold autoinflammatory syndrome (FCAS)

Fieberepisoden für 1-2 Tage

Arthralgien

Urticaria

Konjunktivitis

Oft durch Kälte induziert

Muckle–Wells Syndrome (MWS)

Fieberepisoden für 1-2 Tage

Arthritis

Urticaria

Neurosensorische Schwerhörigkeit

Amyloidose

Neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID)

Fieberepisoden für 1–2 Tage

Chronische Meningitis

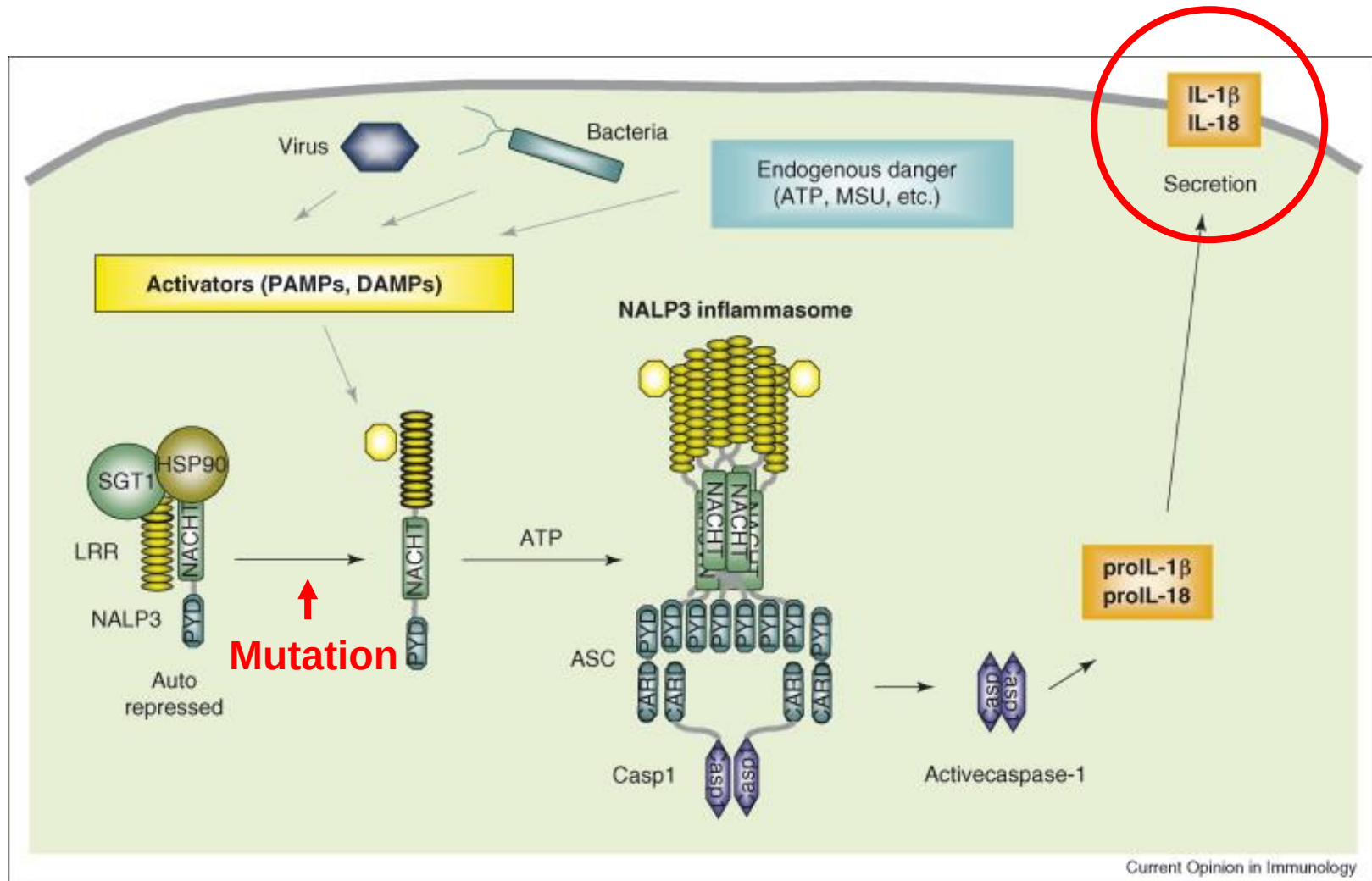
Uveitis

Urticaria

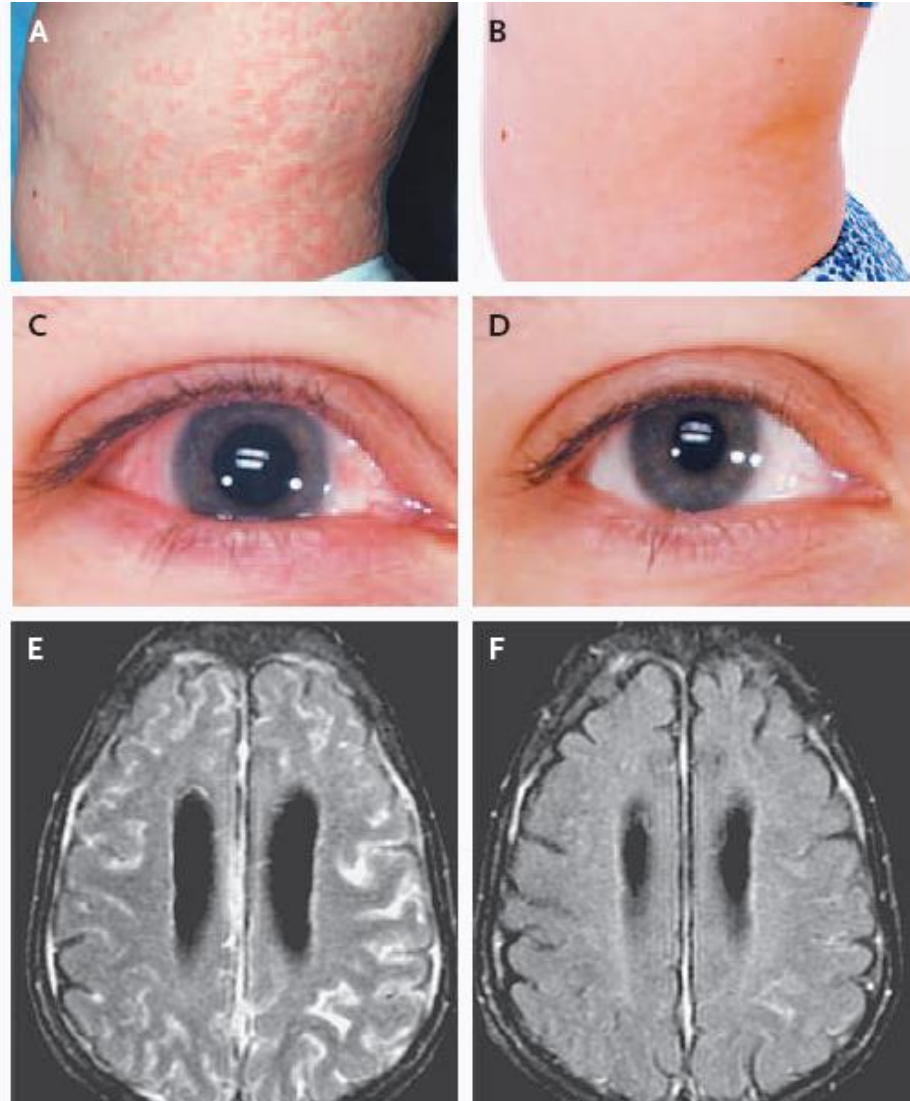
Arthropathie,

Neurosensorische Schwerhörigkeit

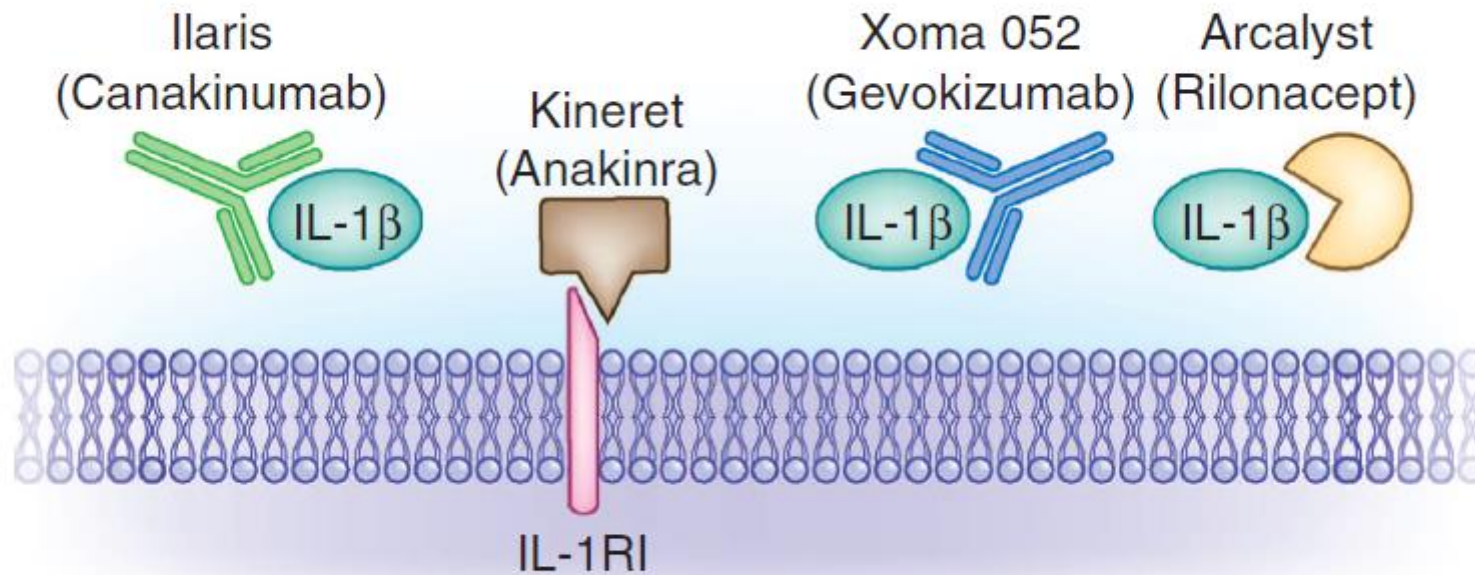
Regulation der NALP3/NLRP3-Aktivität



Therapie mit IL-1-Rezeptorantagonist



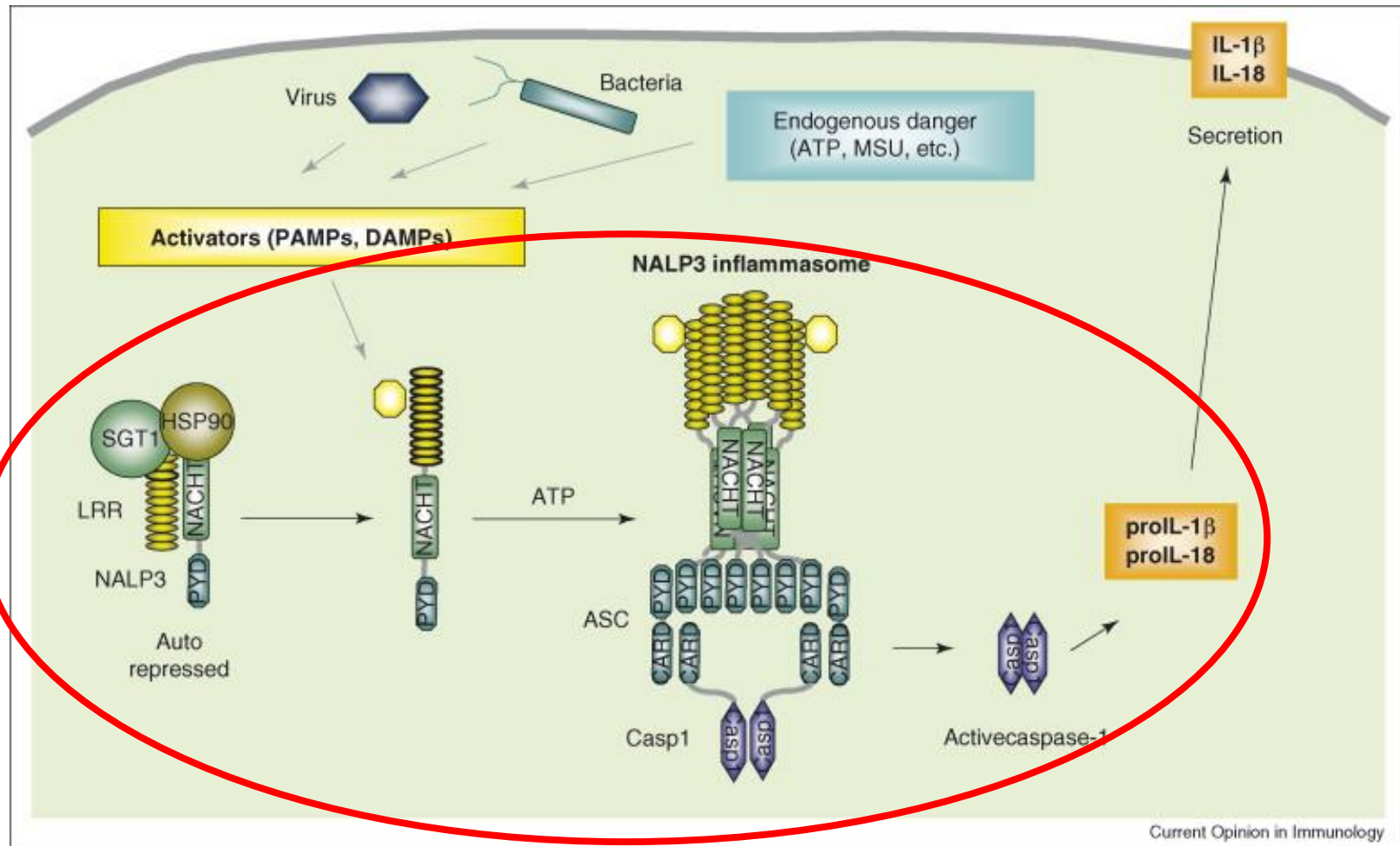
Anti-IL-1-Therapien



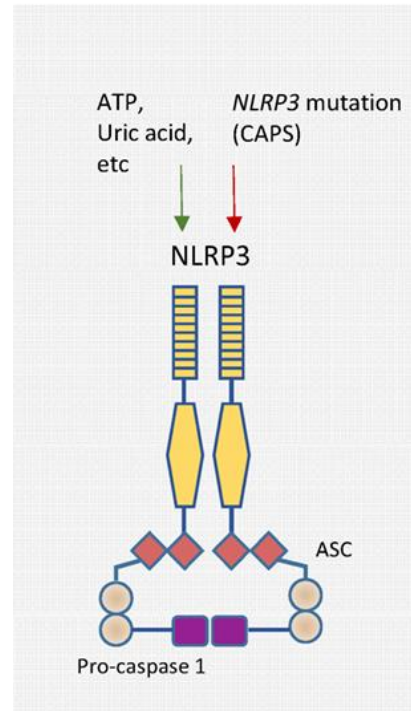
A.I. 3 3/12 Jahre

- 1. von 2 Kindern konsanguiner türkischer Eltern (gesund)
- Häufige stationäre Aufenthalte
- Seit dem 18. Lebensmonat rezidivierende Fieberschübe mit begleitenden Bauchschmerzen, Frequenz zunächst alle 4 Wochen zuletzt deutlich kürzer, Dauer jeweils 1-1,5d
- Keine Hautsymptomatik, keine Gelenksymptomatik

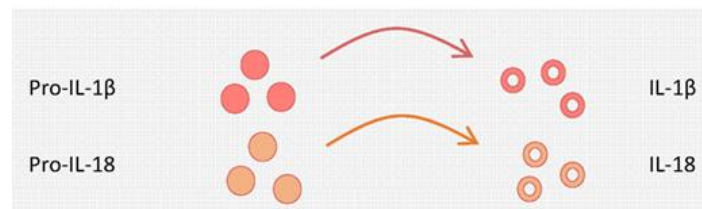
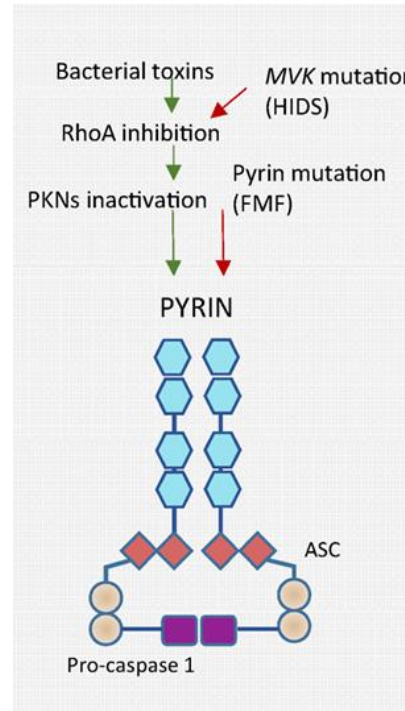
Regulation der NALP3/NLRP3-Aktivität



Cryopyrin associated periodic syndromes (CAPS)



Familial Mediterranean Fever (FMF)



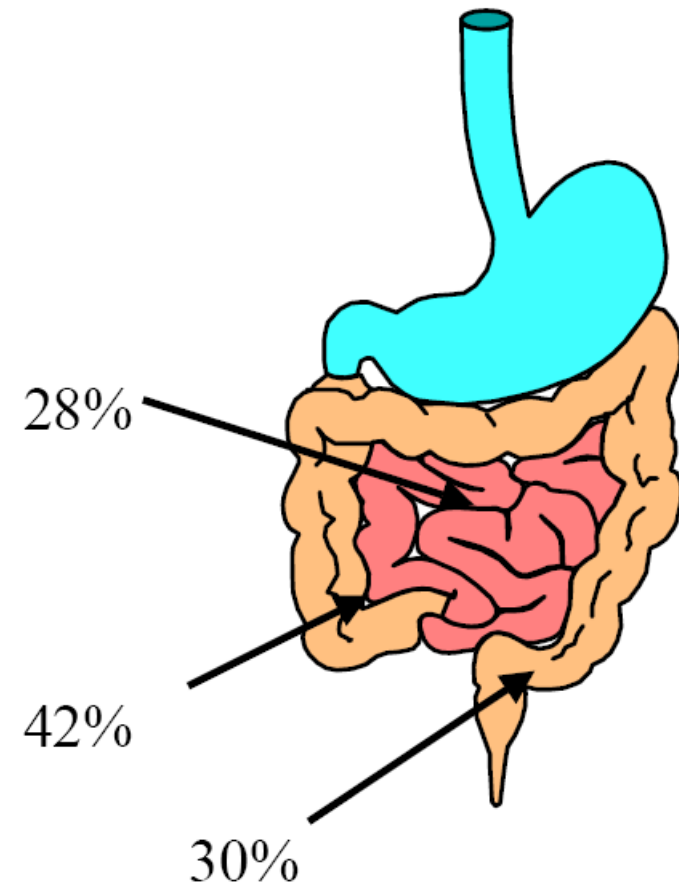
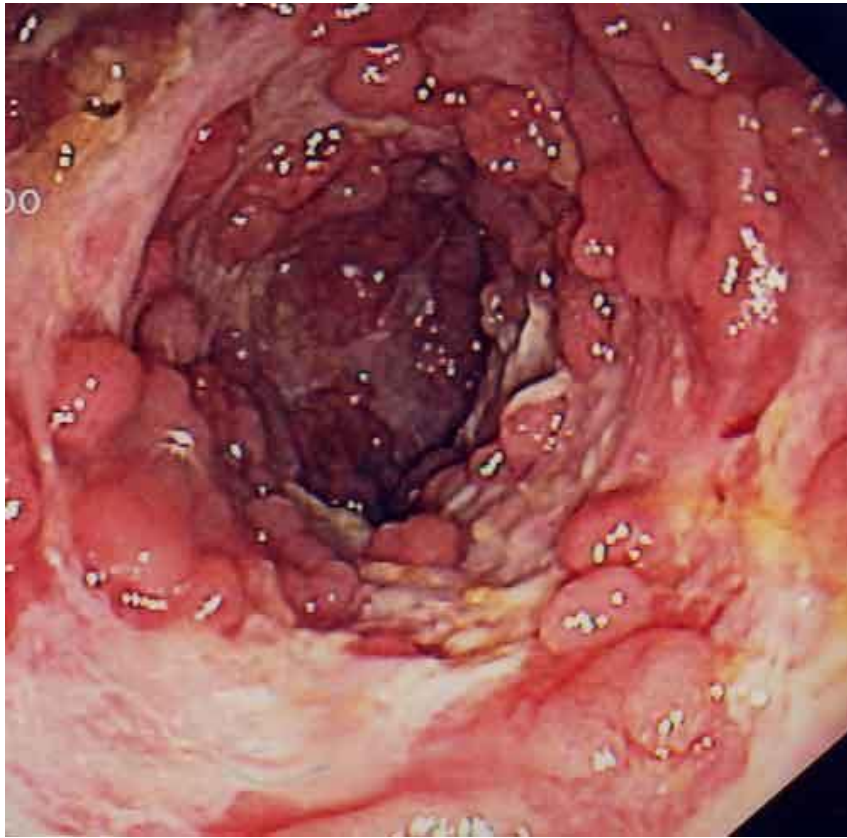
Familiäres Mittelmeer-Fieber (FMF)

- **Fieberepisoden für 2–3 Tage**
- **monoartikuläre Arthritis**
- **Exanthem**
- **Abdominelle Schmerzattacken**
- **Amyloidose**

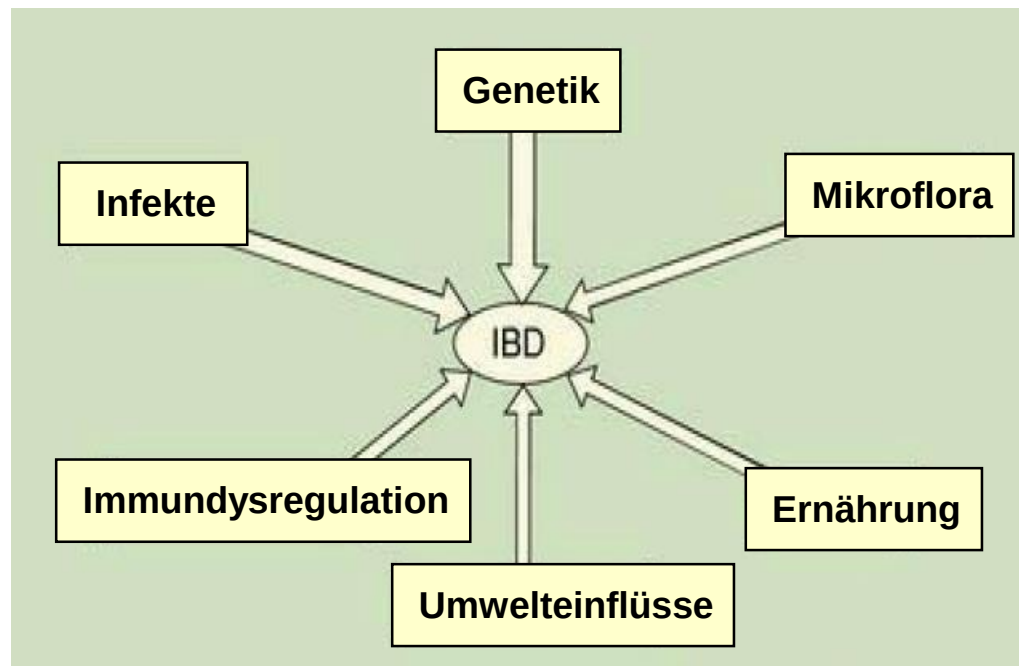
R. V. 14 1/12 Jahre

- **Seit vier Monaten z. T. blutige Durchfälle**
- **Rezidivierende Bauchschmerzen**
- **Fieberschübe, Arthralgien**
- **Gewichtsverlust von 7 KG in den letzten drei Monaten**

Morbus Crohn



Morbus Crohn



Mutationen bei Morbus Crohn

NOD2/CARD15 Mutationen:

3-15% Homozygote bei M. Crohn (0-1% Kontrollen)

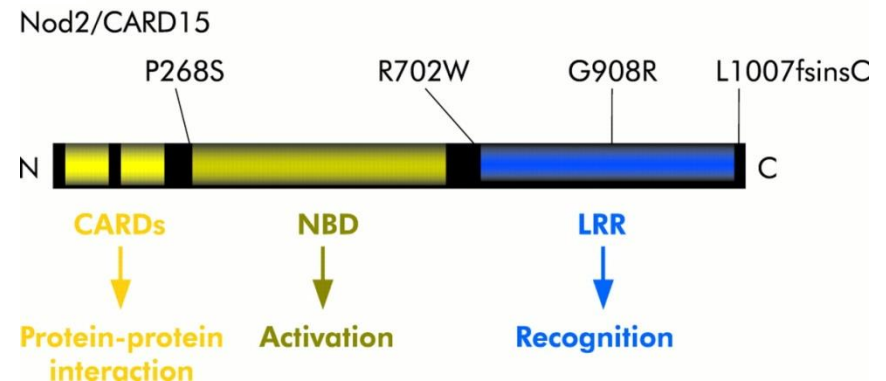
10-30% Heterozygote bei M. Crohn (8-15% Kontrollen)

Relatives Risiko: 10-40

Pathomechanismus:

Reaktion auf Muramyl Dipeptid (MDP)

MDP-abhängige Induktion pro-inflammatorischer Zytokine und Chemokine



Morbus Crohn

NOD2-Polymorphismen

Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Rezidivierende Bauchschmerzen

Chronische Durchfälle

Gewichtsverlust

Blau-Syndrom

Arthritis

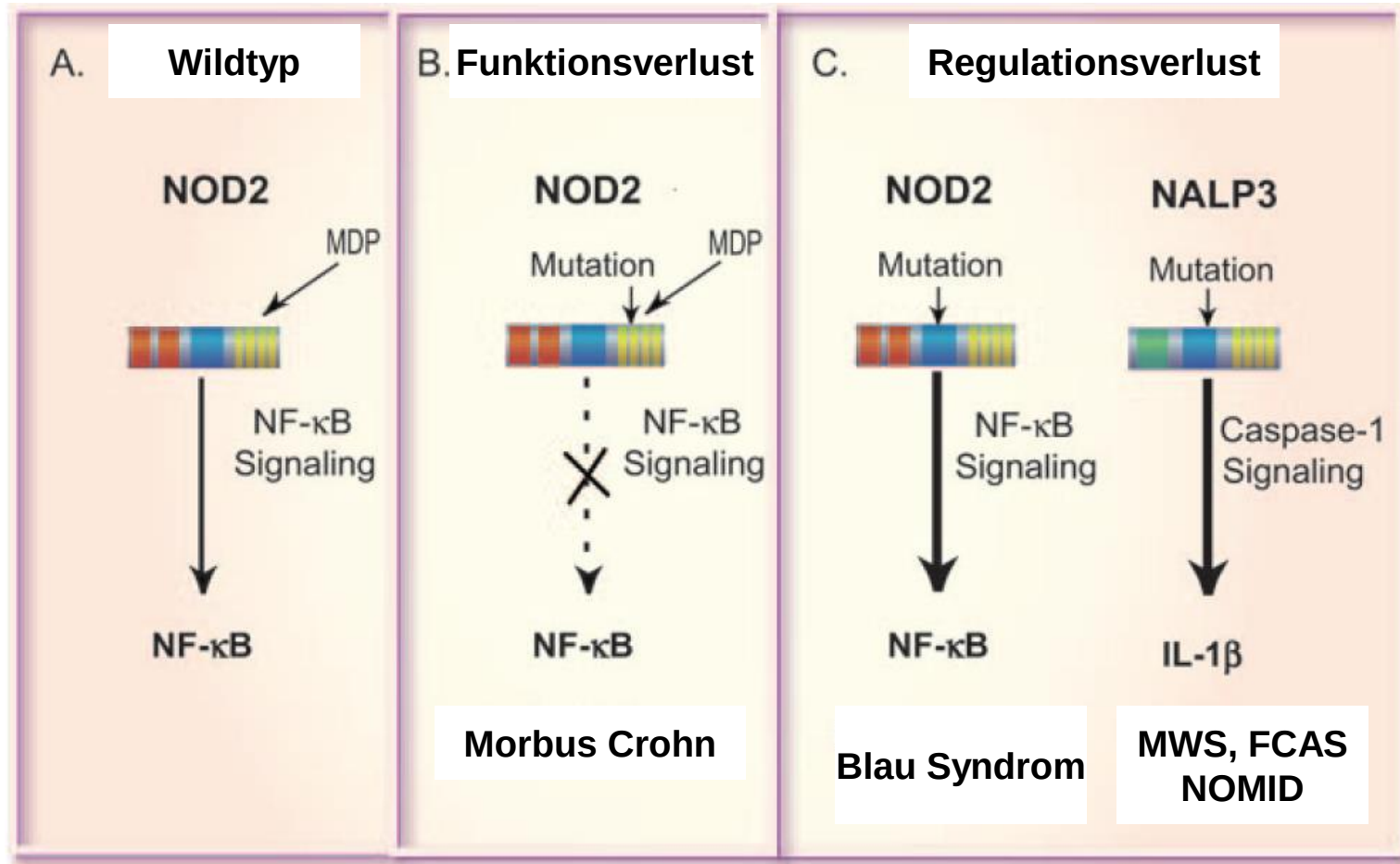
Uveitis

Exantheme

Granulomatöse Entzündungen

NOD2-Mutationen

NOD- / NALP-Defekte



NOD- / NALP-Defekte und entzündliche Erkrankungen

Proteine der NOD- und NALP-Familie erkennen intrazellulär pathogene Erreger

Mutationen sind verantwortlich für autoinflammatorische Syndrome

- **NALP3-Mutationen verursachen MWS, FCAS und NOMID**
- **Pyrinmutationen sind für das Familiäre Mittelmeer-Fieber verantwortlich**
- **NOD2-Defekte verursachen ein entzündliches Syndrom (Blau-Syndrom)**
- **NOD2-Polymorphismen sind assoziiert mit Morbus Crohn**

Tumor-Nekrosis-Faktor (TNF)

- Proinflammatorisches Zytokin**
- Hauptproduzenten sind Makrophagen**
- TNF ist für viele Entzündungssymptome verantwortlich:**
- Induktion von Chemokinen und Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen**
- Aktivierung von Phagozyten**
- Induktion von Akutphaseproteinen**

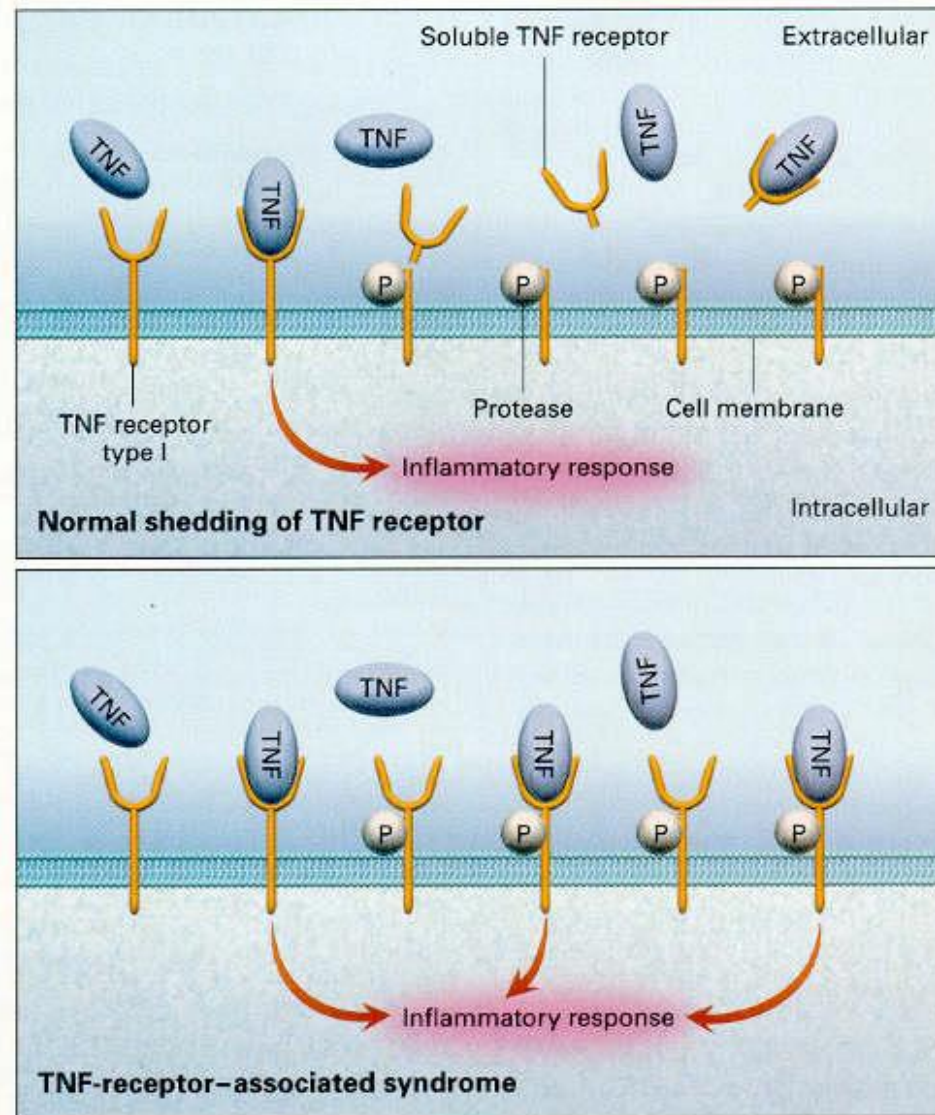
T.K. 8 6/12 Jahre

- 1. Kind gesunder deutscher Eltern
- Seit dem 13. Lebensmonat vielfache antibiotische Behandlungen ohne sicheren Infektfokus
- rezidivierende Fieberschübe alle 4 Wochen, begleitende gastroenteritische Symptomatik mit Erbrechen und gelegentlich Durchfall, dabei Fieberkontinua um 40°C, Dauer jeweils 5-7d,

TRAPS

(TNF receptor–associated periodic fever syndrome)

Pathogenesis TRAPS



TRAPS

(TNF receptor–associated periodic fever syndrome)

- **TNF Rezeptor-1-Defekt (TNFRSF1A)**
- **Rezidivierendes Fieber**
- **Periorbitales Ödem**
- **Bauchschmerzen**
- **Myalgien**
- **Brustschmerzen**
- **Kopfschmerzen**

Erkrankungen des angeborenen Immunsystems

NOD / NALP Proteine

- Phylogenetisch alte Gruppe von Molekülen
- Intrazelluläre Erkennung von PAMPs
- Mutationen / Polymorphismen assoziiert mit chronisch entzündlichen Erkrankungen / autoinflammatorischen Syndromen:
 - M. Crohn / Blau-Syndrom (NOD2)
 - MWS, FCAS, NOMID, FMF (NALP3, Pyrin)
- Überproduktion von IL-1, IL-1-Rezeptorantagonist-Therapie

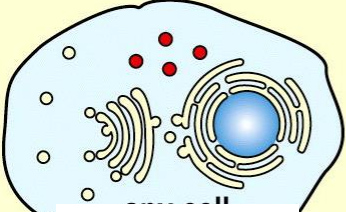
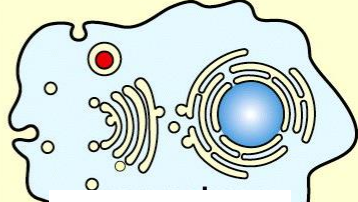
Tumor-Nekrosis-Faktor (TNF)

- Proinflammatorisches Zytokin
- Rezeptormutation verursacht autoinflammatorisches Syndrom (TRAPS)

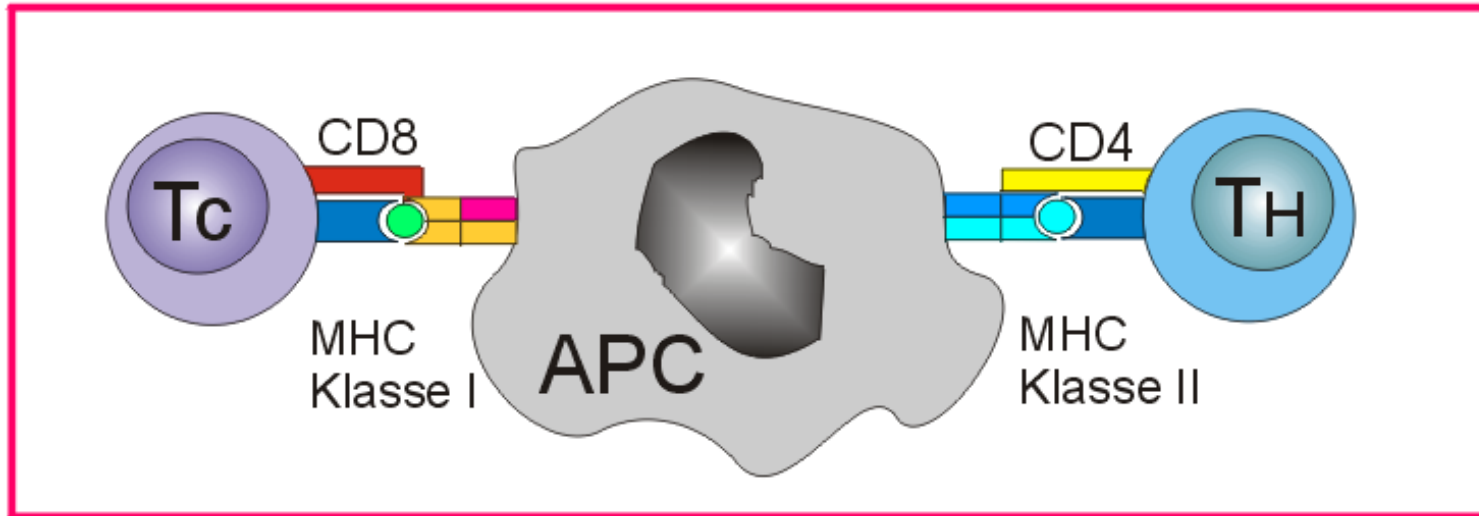
Antigen-spezifische Regulation der Immunantwort

Antigenpräsentation (MHC)

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

intrazelluläre Pathogene	extrazelluläre Pathogene
 Alle Körperzellen	 Phagozyten (APC)
Zytosol	Endozytische Vesikel
MHC-Klasse I	MHC-Klasse II
CD8-Zellen	CD4-Zellen
Zelltod	Aktivierung von anti-mikrobiellen Mechanismen

T-Zellen



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

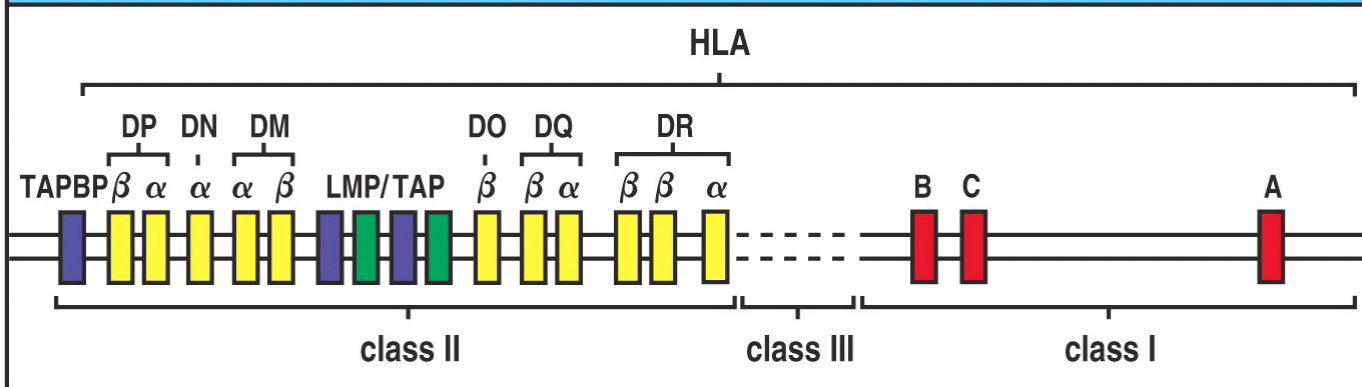
**CD4 = Co-Rezeptor für MHC Klasse II
(Helfer-T-Zellen, z. B. Makrophagenaktivierung, B-Zellstimulation)**

MHC / T-Zellrezeptor-Interaktionen

- **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**
- **MHCI präsentiert an CD8-Zellen (cytotoxisch)**
- **MHCII präsentiert an CD4-Zellen (Helferzellen)**

MHC Polymorphism

Genstruktur des humanen MHC-Lokus



Genstruktur des murinen MHC-Lokus

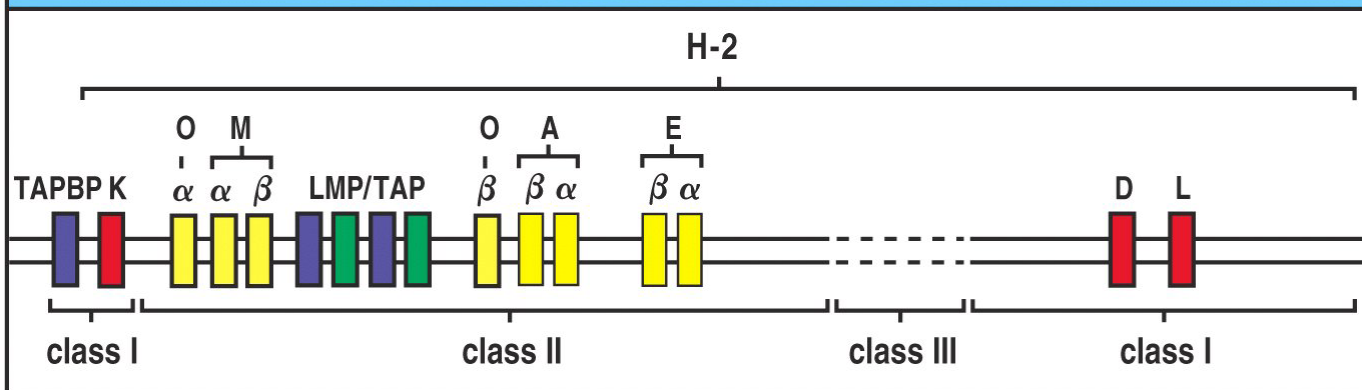
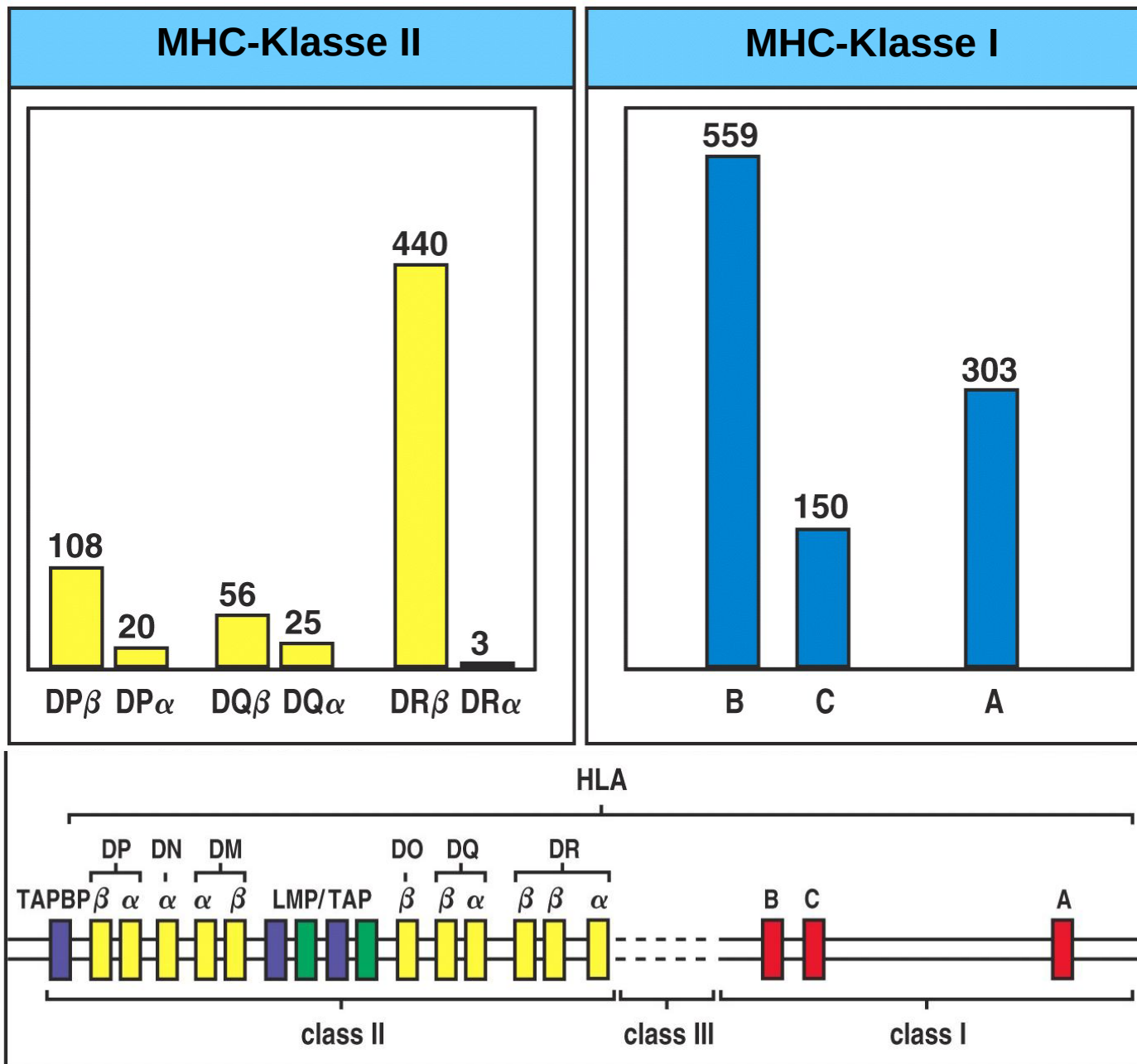


Figure 5-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



T-Zellrezeptor – MHC-Interaktion

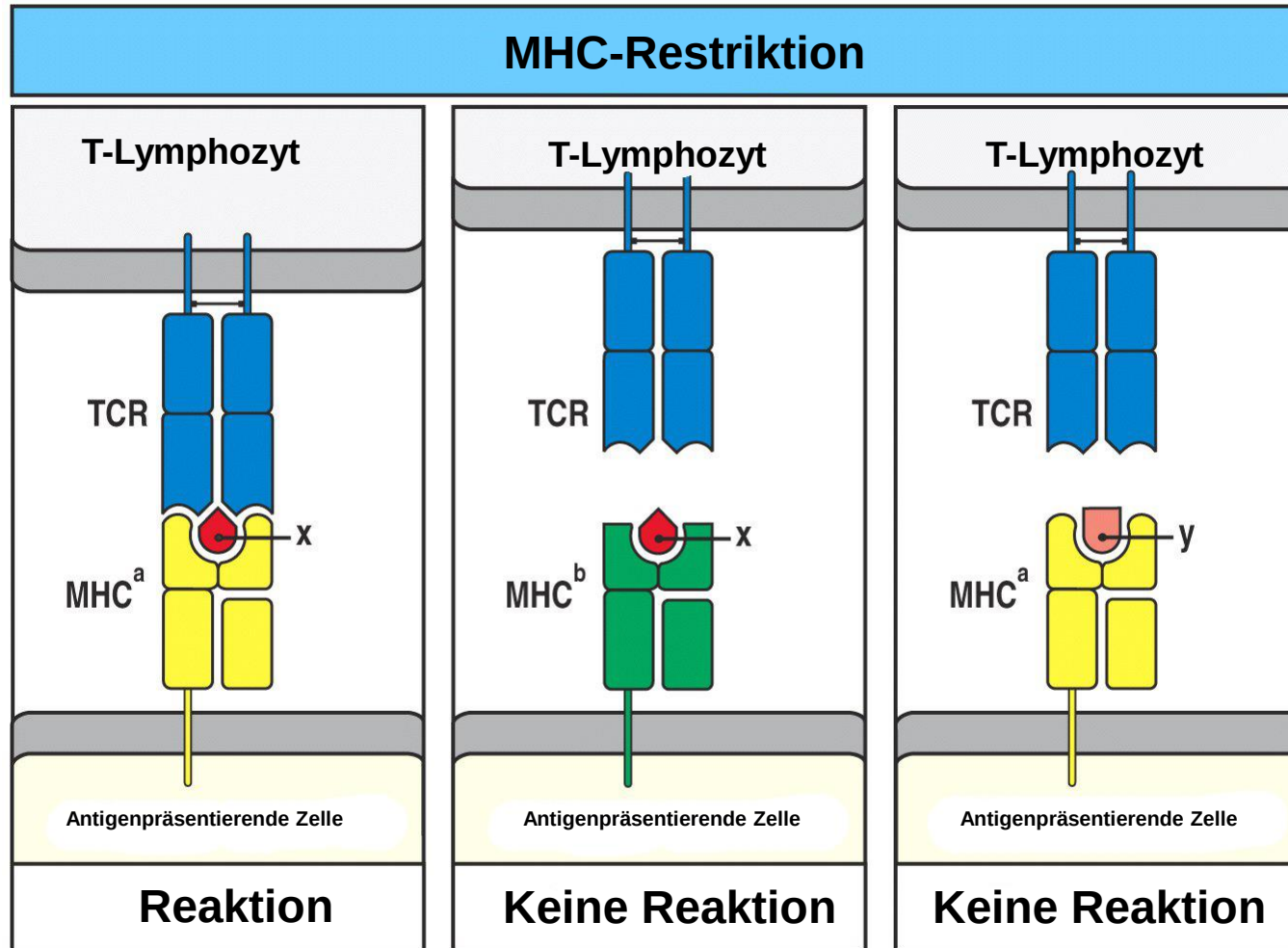


Figure 5-17 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigene werden nicht in nativer Form erkannt, sondern als Peptide in Assoziation mit MHC-Molekülen (MHC-Restriktion).

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**

**Ausnahme:
Transplantatabstoßung**

MHC 'miss match'

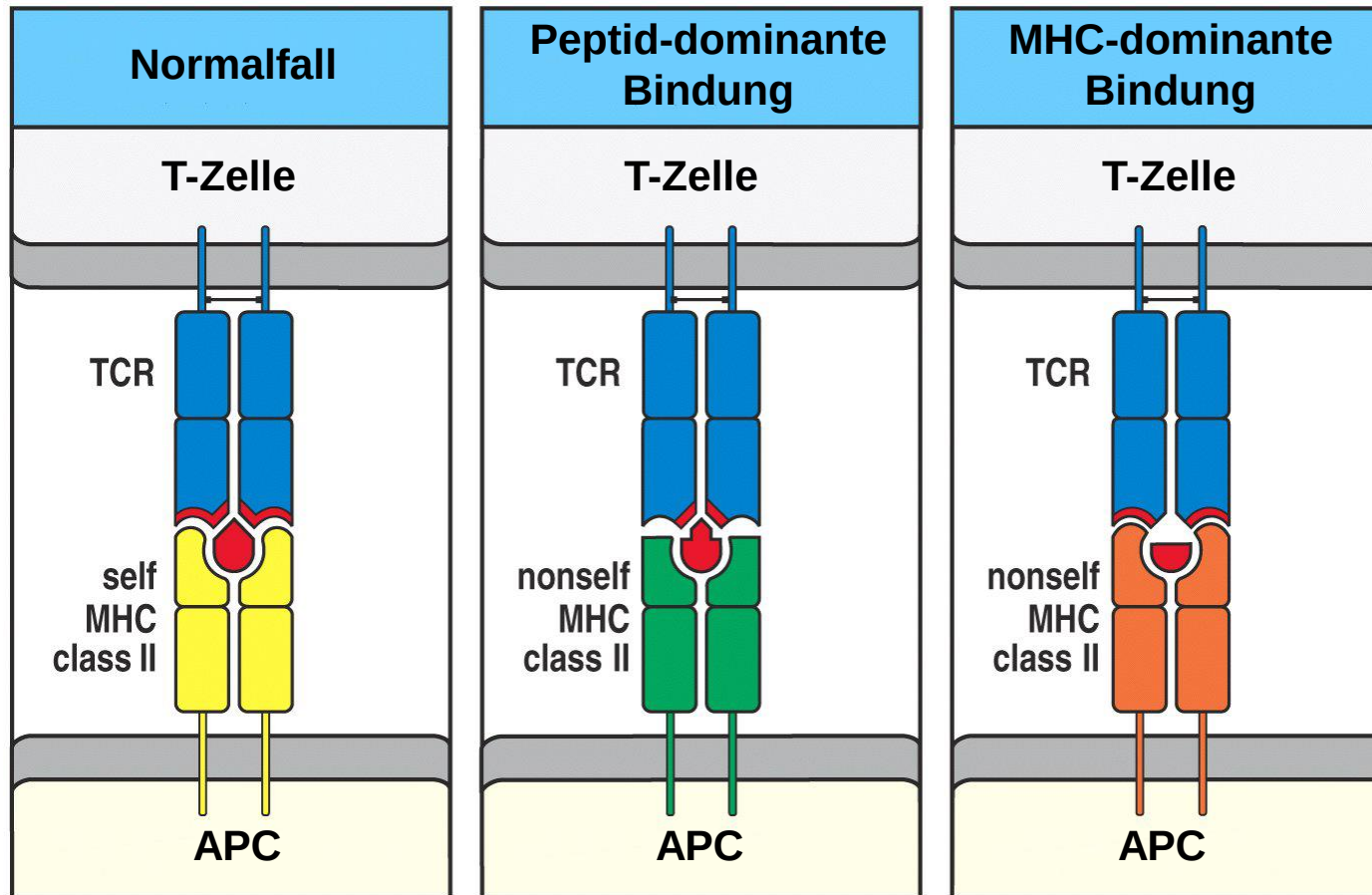


Figure 5-18 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

1 – 10% der T-Zellen erkennen fremde MHC-Moleküle

‘mixed lymphocyte reaction’

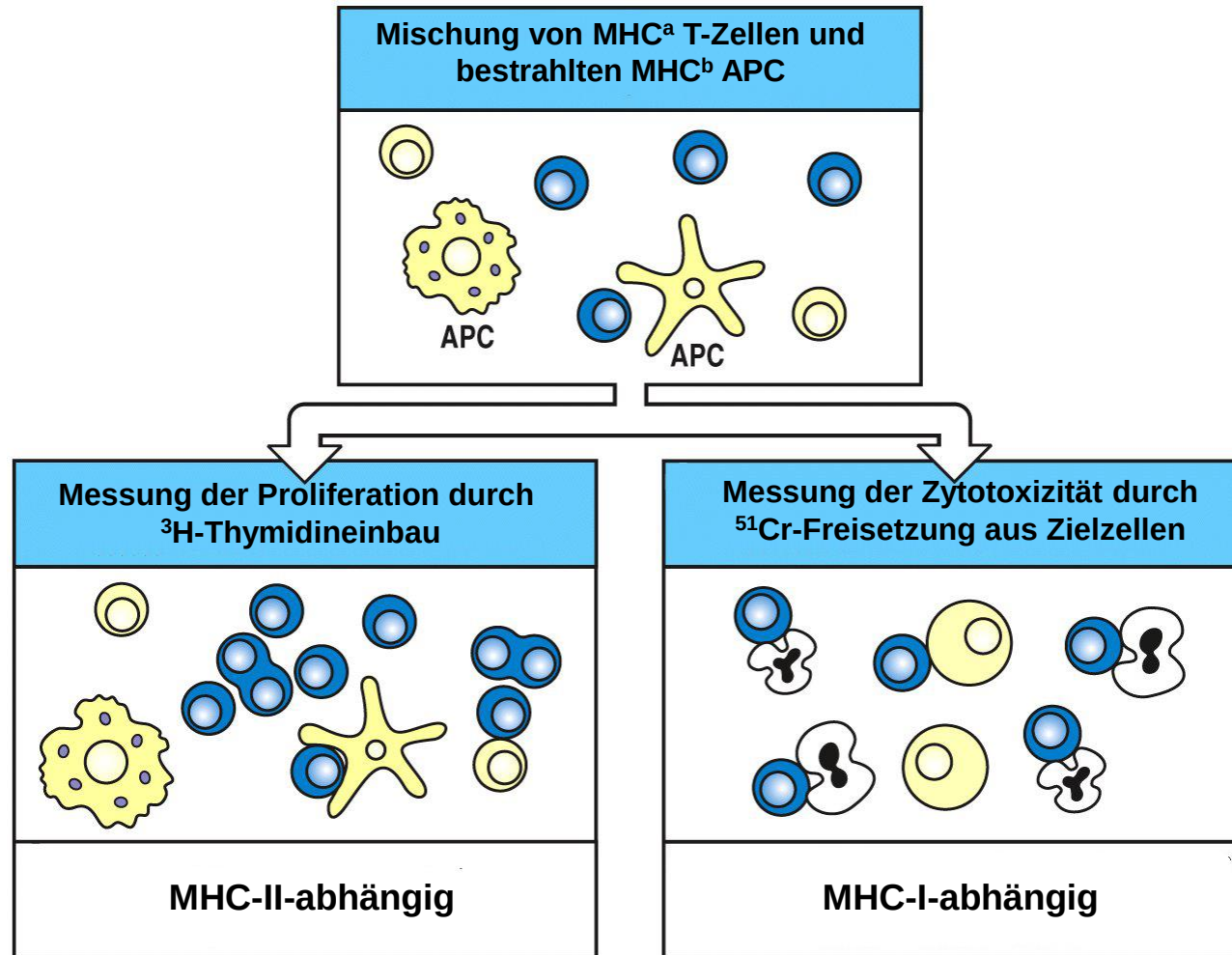


Figure 13-42 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

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.

Nicht-klassische MHC-Moleküle

Nicht-klassische MHC-Moleküle

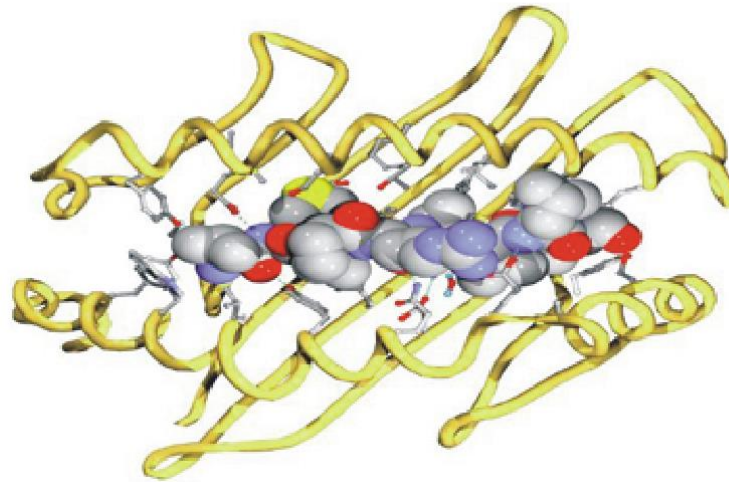
Mensch: HLA-DM, HLA-DO, CD1

Maus: H2-M, H2-O

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)

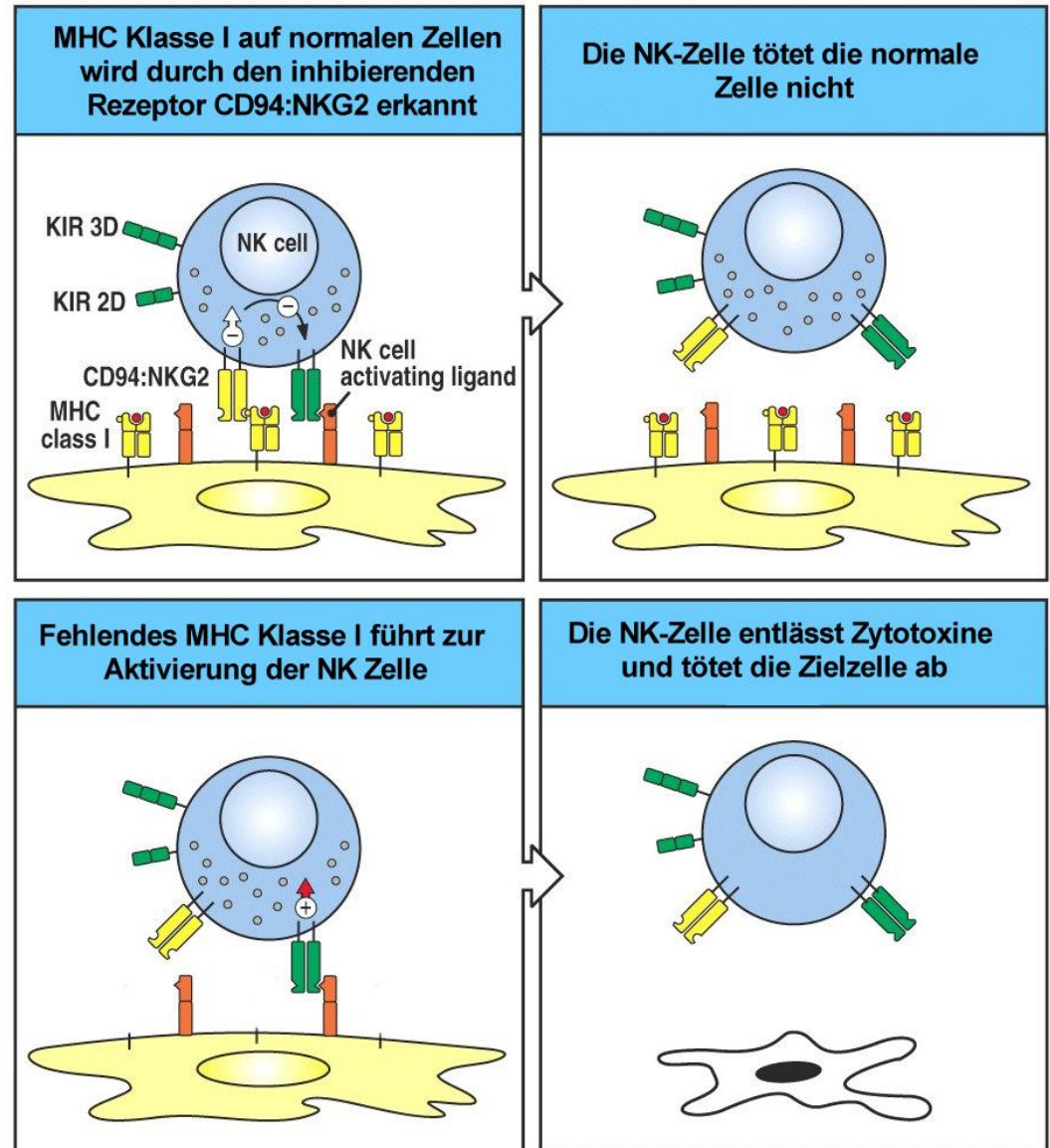
Zwischenglied zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem

Zytotoxische Aktivität

Trennung von ‚fremd‘ und ‚selbst‘

Aktivierung durch verschiedene Liganden auf kernhaltigen Zellen

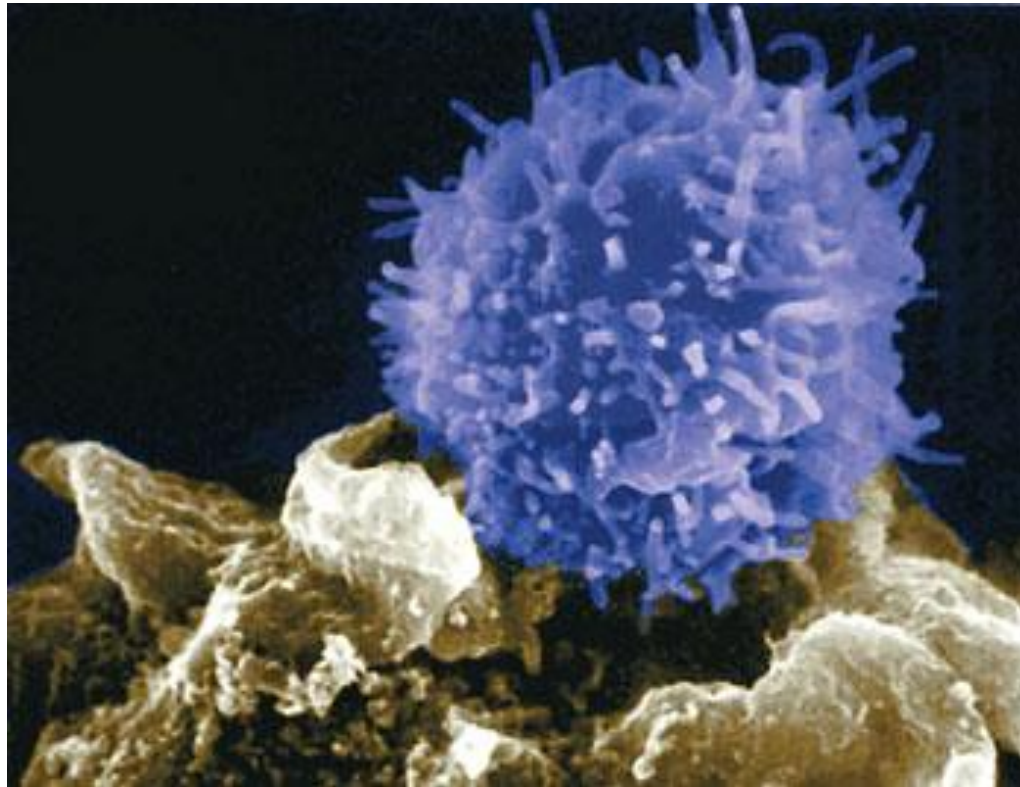
Hemmung durch körpereigene Strukturen (z. B. MHC Klasse I, CD1)

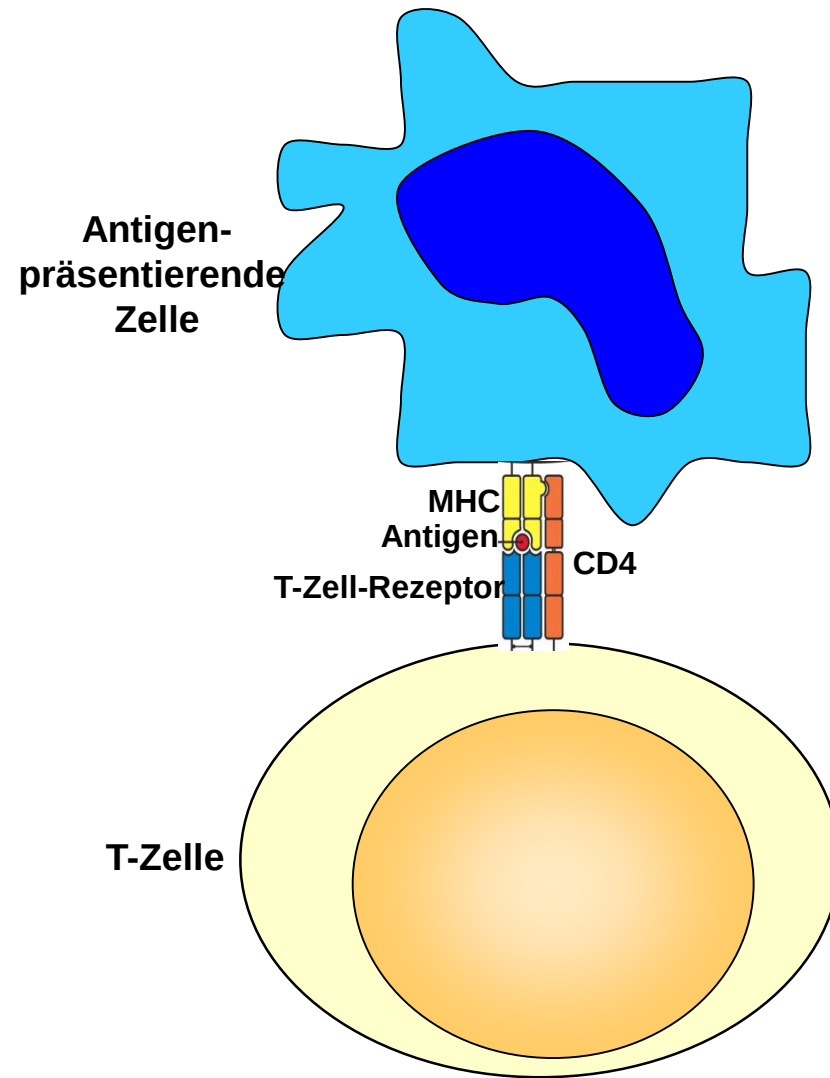


Nicht-klassische MHC-Moleküle

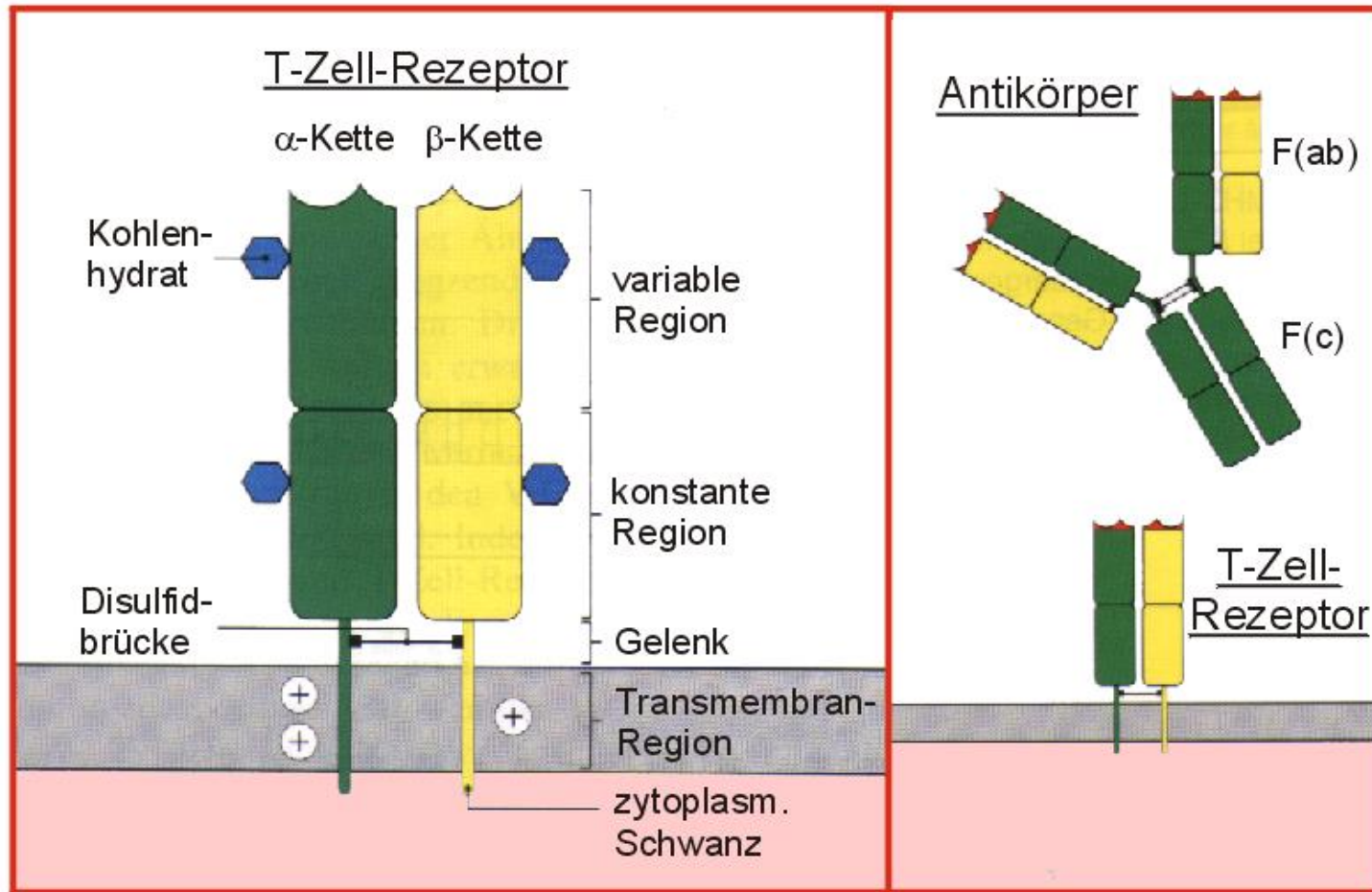
- **Präsentation von Lipiden, Ceramiden etc.**
- **Modulation von 'Natural-Killer'-Zellen**

T-Lymphozyten und Antigenerkennung



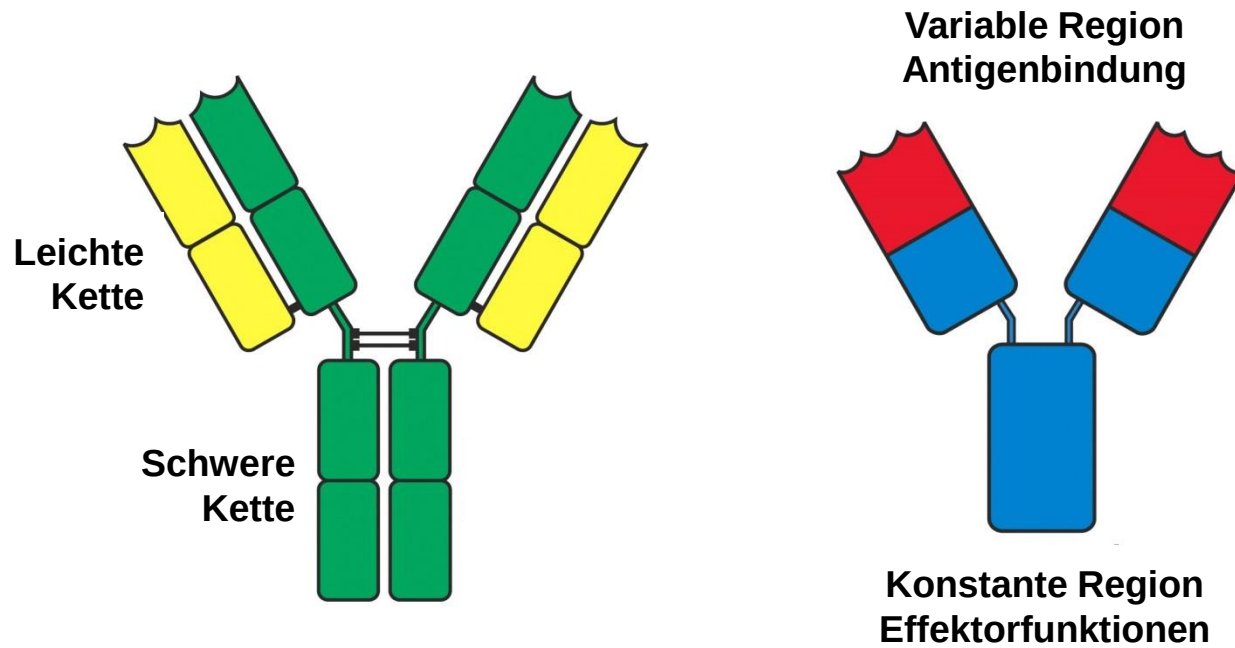


T-Zellrezeptor



Der Antigen-Rezeptor der T-Zellen (TcR) ist homolog zum F(ab)-Fragment der Immunglobuline

Immunglobuline (Antikörper)



Antikörpertyp
IgM, IgG, IgA, IgD, IgE

Antigenspezifität
Effektorfunktionen

3 jähriger Junge

Hautausschlag

Durchfall

**Rezidivierende Infektionen besonders des
Respirationstraktes**

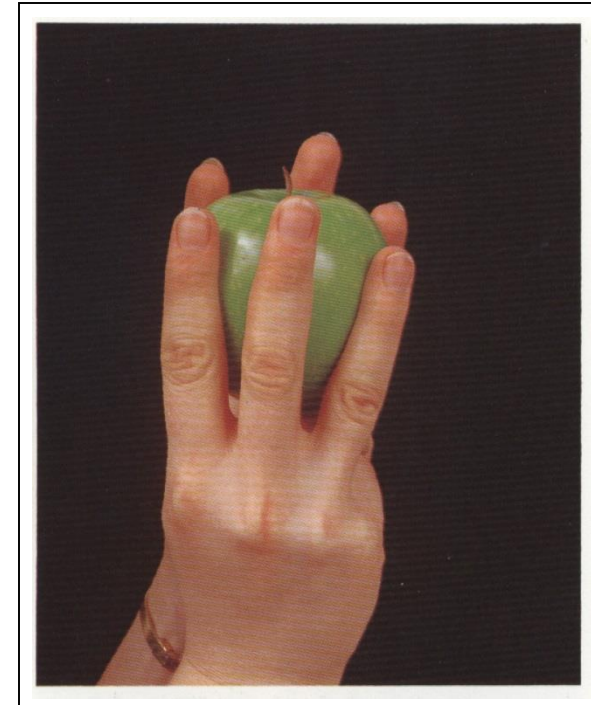
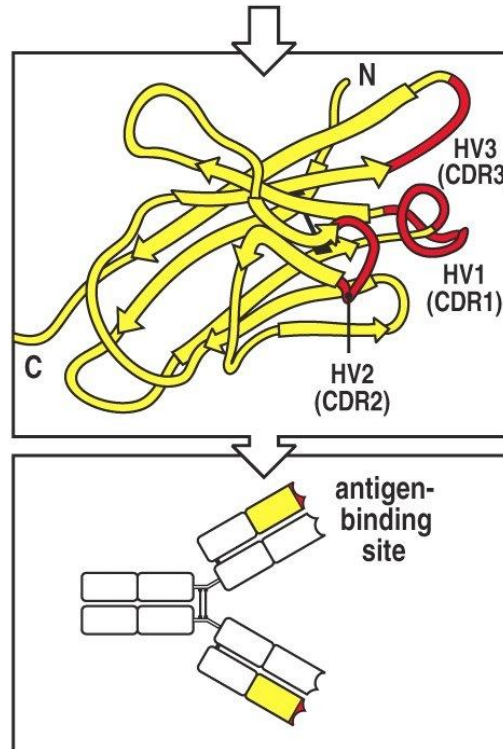
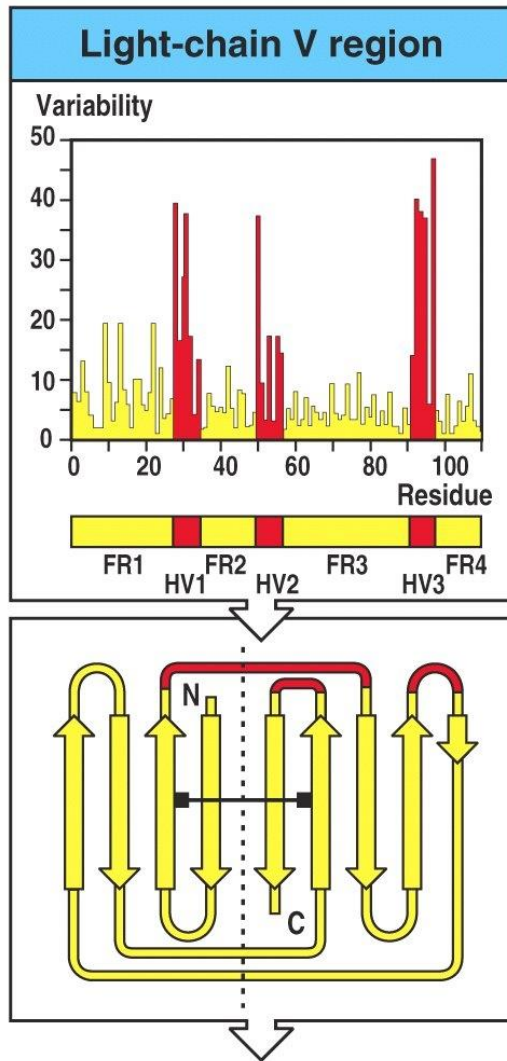
**Hypoplasie des Thymus, der Mandeln und der
Lymphknoten**

**Lebervergrößerung, Milzvergrößerung
(Hepatosplenomegalie)**

Keine B- und T-Lymphozyten

Hypogammaglobulinämie

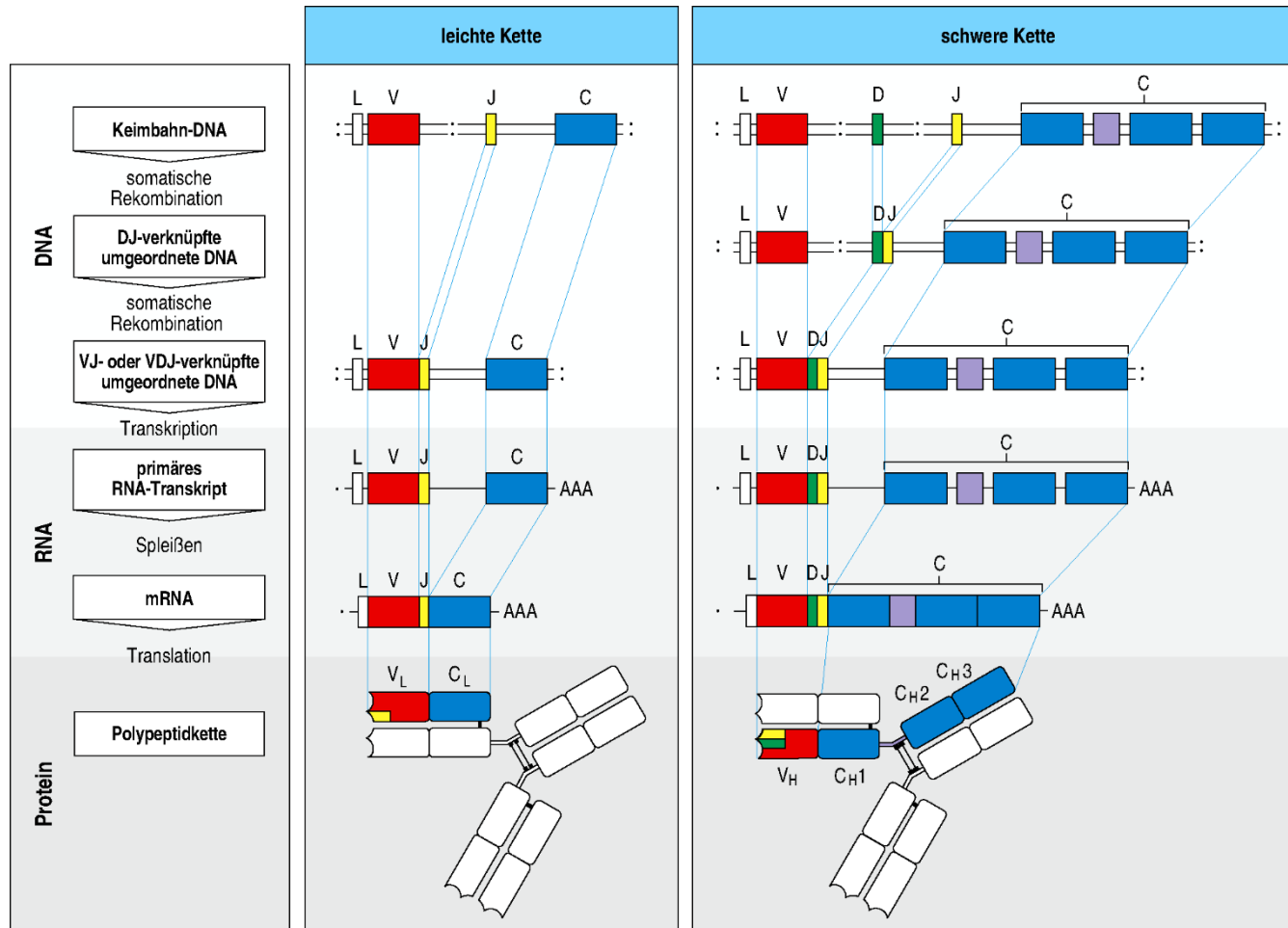
Antikörper



Hohe Variabilität in der V-Domäne bewirkt Antigen-Bindung

Figure 3-7 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antikörper: Rekombination



Hautausschlag

Durchfall

Rezidivierende Infektionen

Hypoplasie des Thymus, der Mandeln und der Lymphknoten

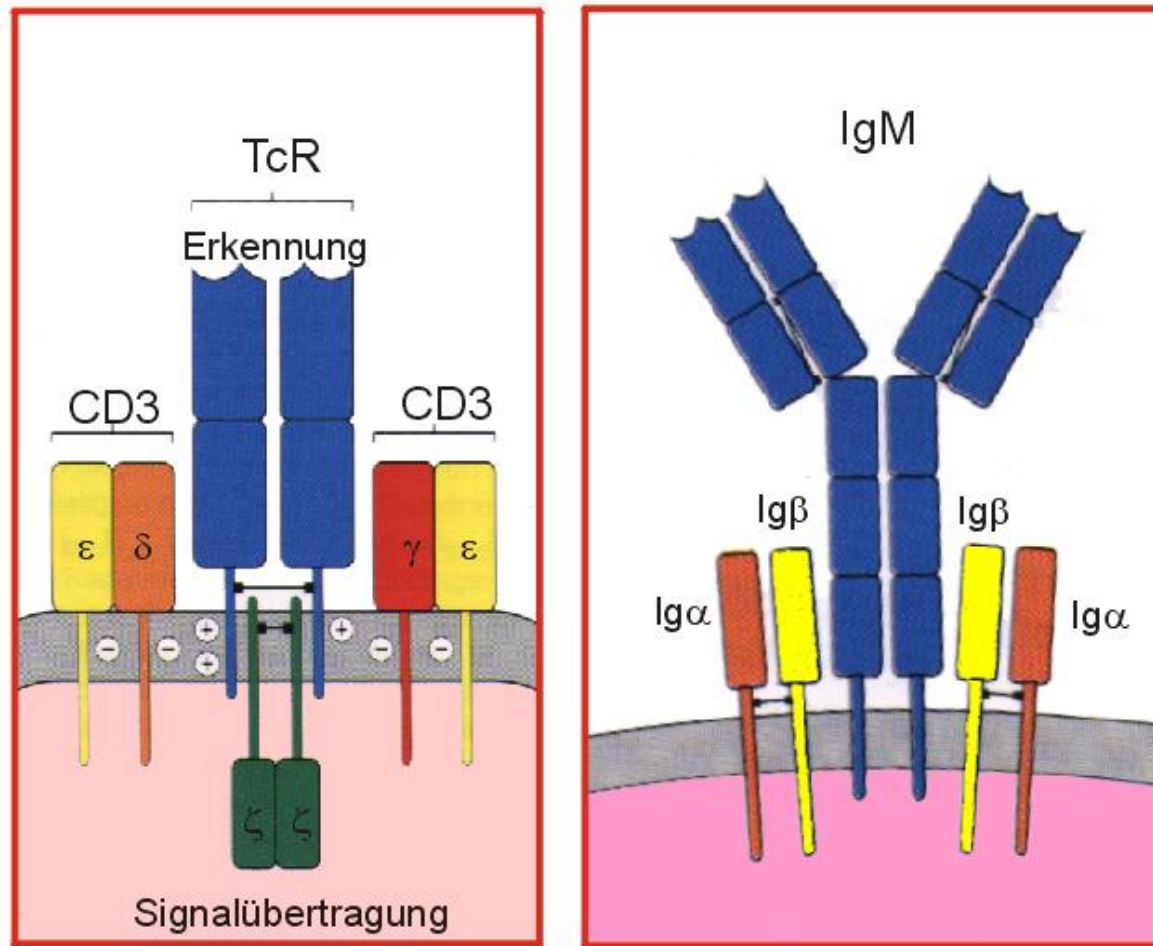
Lebervergrößerung Milzvergrößerung (Hepatosplenomegalie)

Keine B- und T-Lymphozyten

Hypogammaglobulinämie

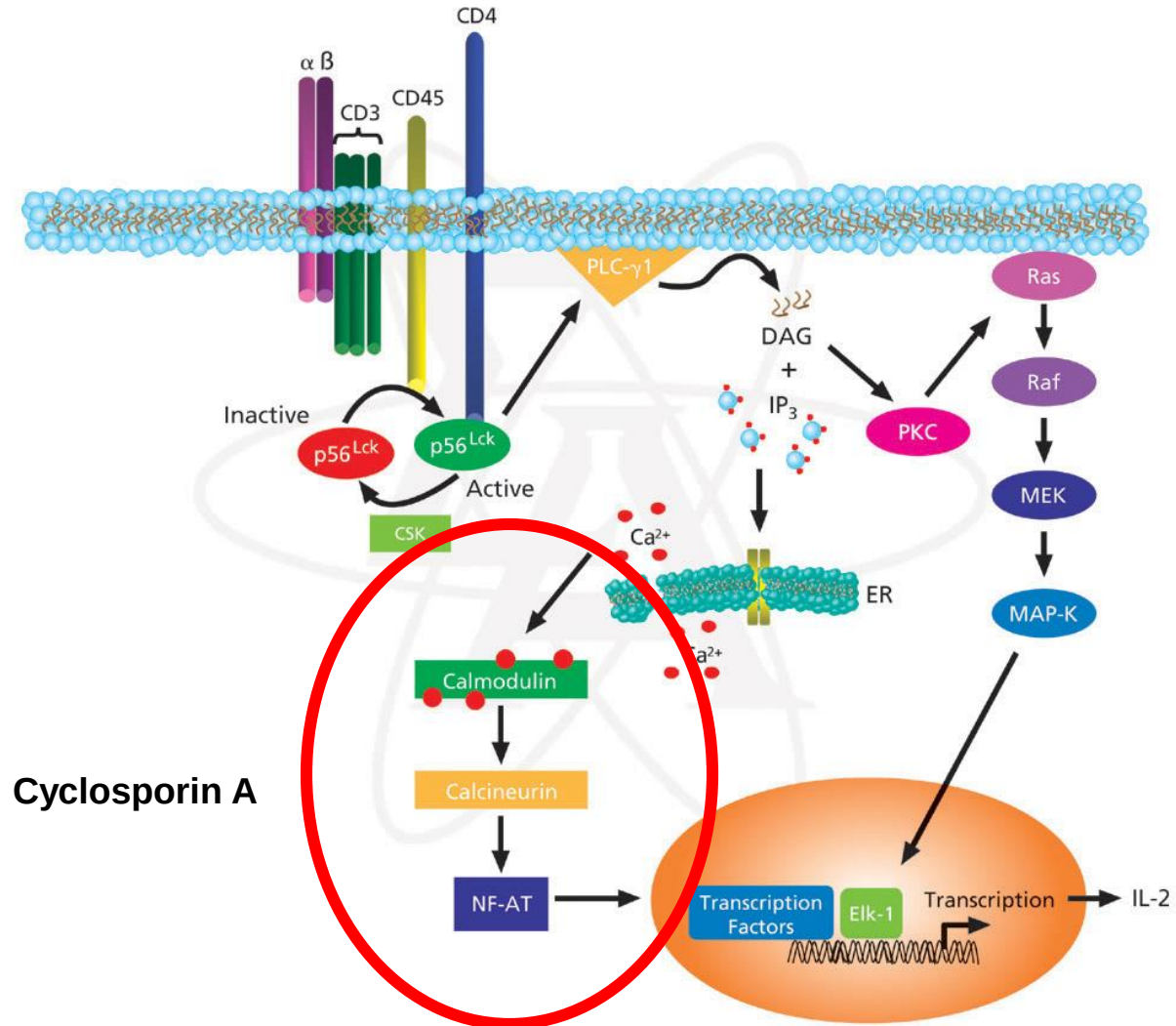
RAG1- oder RAG2-Defekt (recombination activating genes)

T-Zellrezeptor: assoziierte Moleküle



Sowohl TcR als auch membranständige Immunglobuline auf B-Zellen sind mit akzessorischen Molekülen für die Signaltransduktion verbunden

T-Zellrezeptor: Signaltransduktion



Immunglobuline/T-Zellrezeptoren

- Der T-Zellrezeptor bzw. Immunglobuline sind für die Antigen-spezifität verantwortlich.
- Beide Molekülgruppen sind aus variablen und konstanten Domänen zusammen gesetzt.
- Die Diversität und Antigen-spezifität beruht auf genetischen Rekombinationen.
- Der T-Zellrezeptor erkennt auch spezifisch eigene MHC-Moleküle.
- Der T-Zellrezeptor benötigt assoziierte Moleküle für die Signaltransduktion.
- T-Zellrezeptorsignalwege als Ziel immunsuppressiver Therapien

Entwicklung von T-Zellen

Bone Marrow

$CD3^- 4^- 8^-$
double-negative T cell precursor

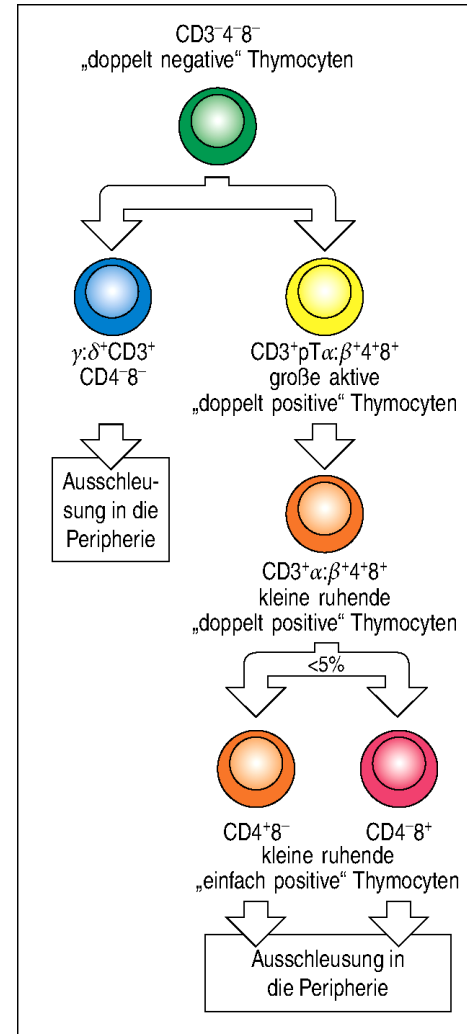


doppelt-negativ: $CD4^- CD8^-$

doppelt-positiv: $CD4^+ CD8^+$

einfach positiv: $CD4^+ CD8^-$
oder
 $CD4^- CD8^+$

Thymus



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

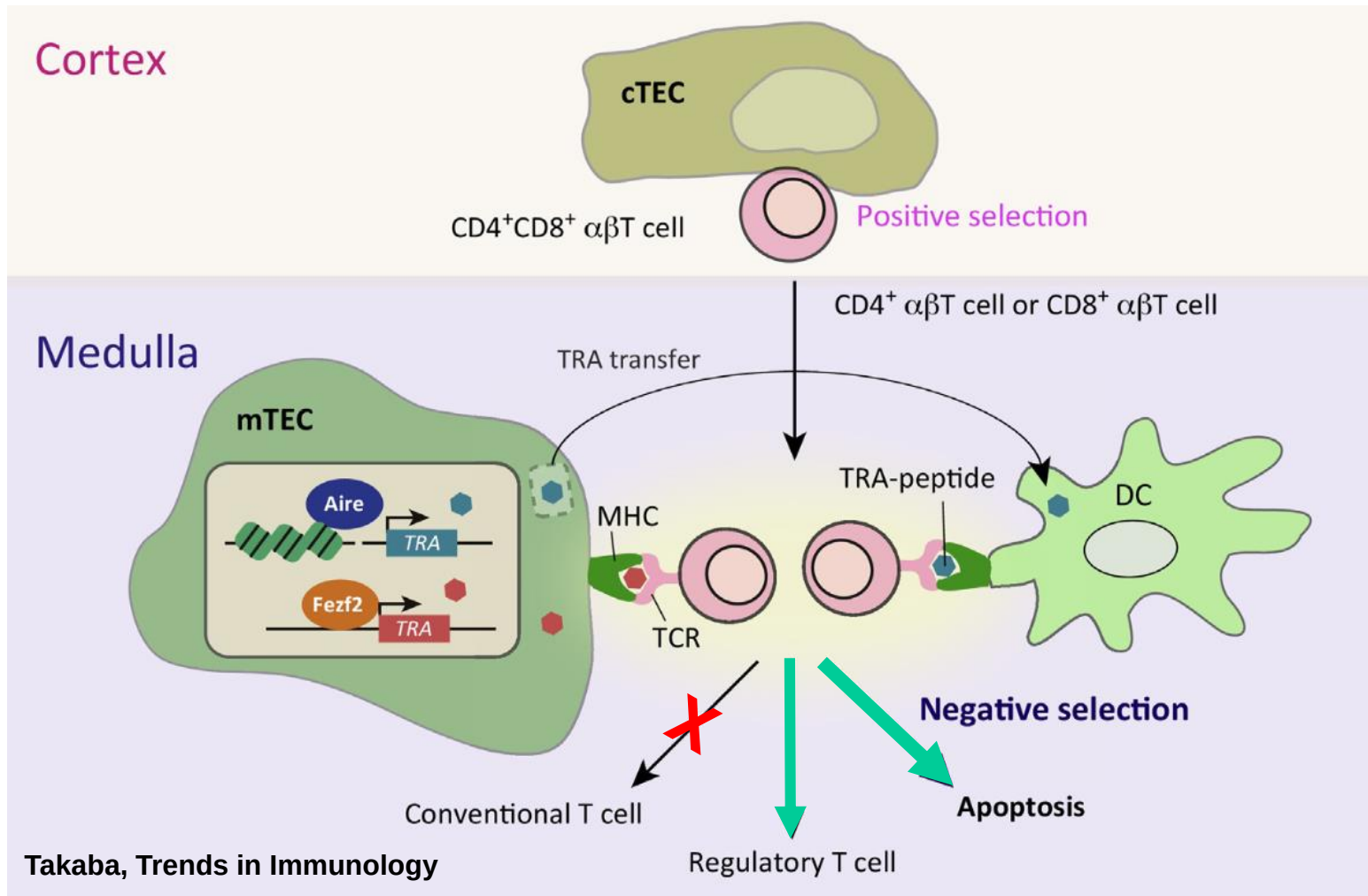
12 jähriger Patient

Hypoparathyroidismus

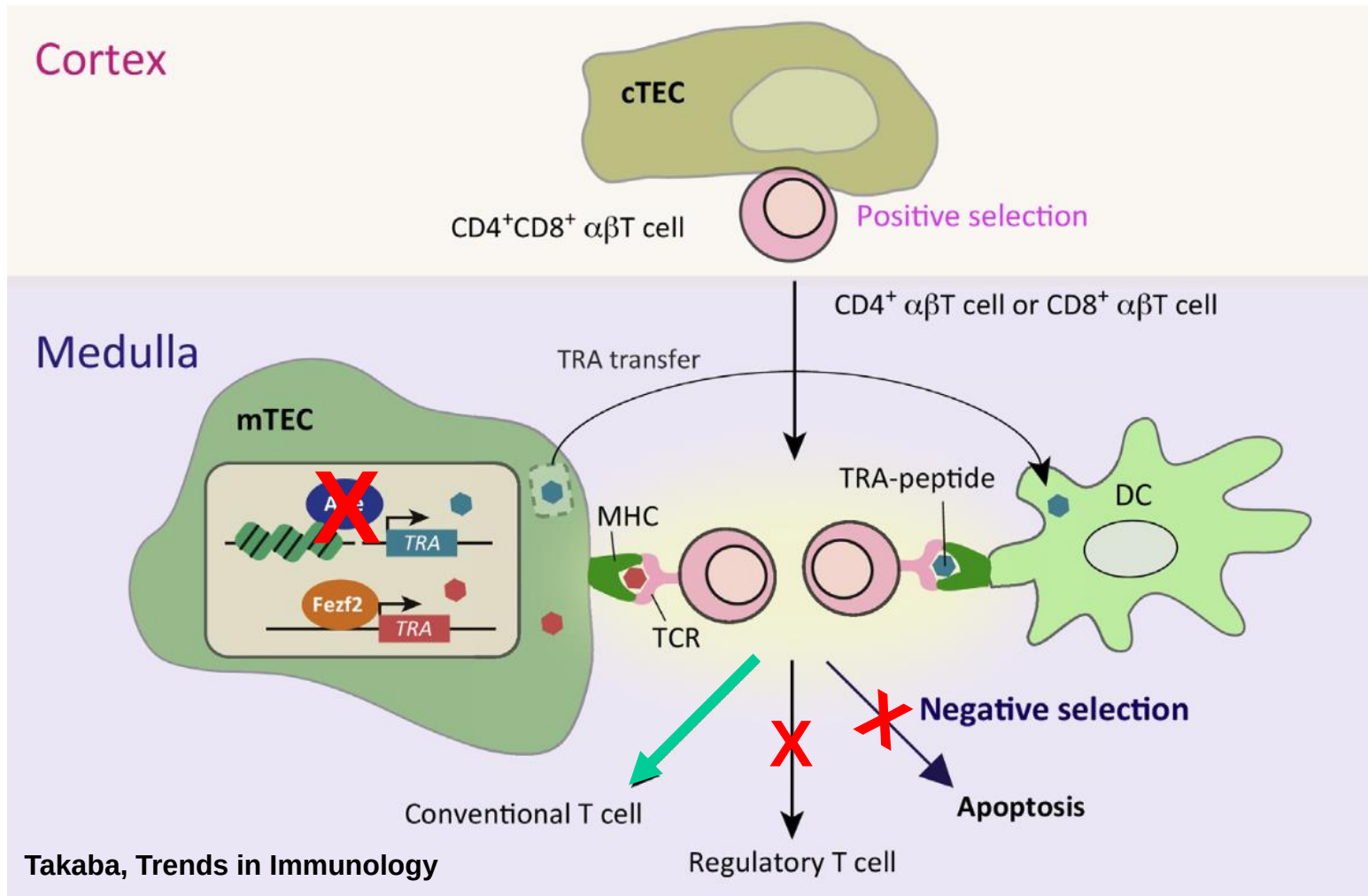
Nebennierenrindeninsuffizienz

Chronisch-mukokutane Candidiasis

AIRE induziert breite Genexpression in medullären Thymusepithelzellen



AIRE induziert breite Genexpression in medullären Thymusepithelzellen



Negative Selektion von T-Zellen

Medulläre Thymusepithelzellen und dendritische Zellen im Thymus präsentieren verschiedenste körpereigene Peptide and T-Zellen.

T-Zellen die Autoantigene mit hoher Affinität erkennen gehen in Apoptose oder werden regulatorische T-Zellen.

12 jähriger Patient

Hypoparathyroidismus

Nebennierenrindeninsuffizienz

Chronisch mukokutane Candidiasis

(assoziiert mit auto-Aks gegen IL-17F und IL-22)

Autoimmun-Polyglanduläres Syndrom (APS)

Defekt in AIRE (Autoimmun-regulatorisches Protein)

Antigen-spezifische Regulation der Immunantwort

Verschiedene Regulationsebenen:

- T-Zellrezeptor / MHC-Moleküle
- Antigen-spezifische Selektion (positiv/negativ)
- Reifung antigen-spezifischer Immunmechanismen

Immunmodulation durch ko-stimulatorische Signale

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**

T-Zell-Stimulation und Anergie

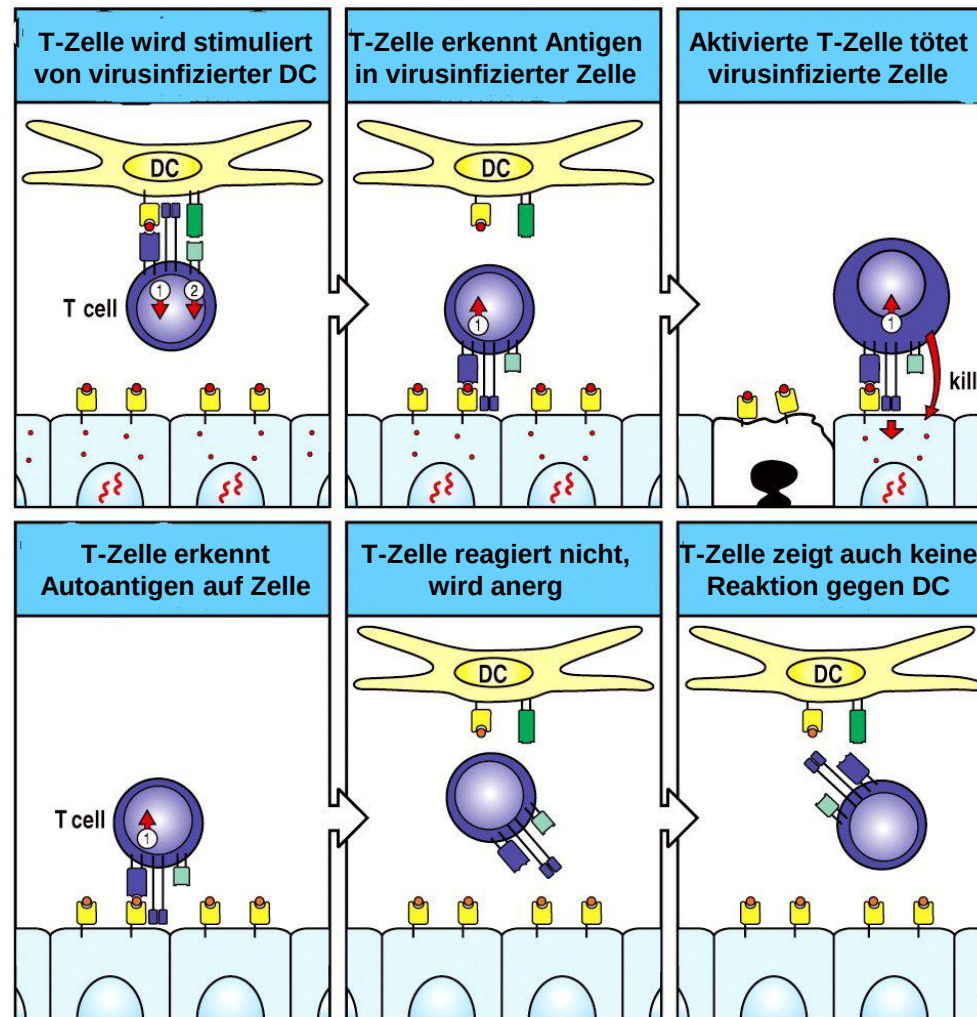
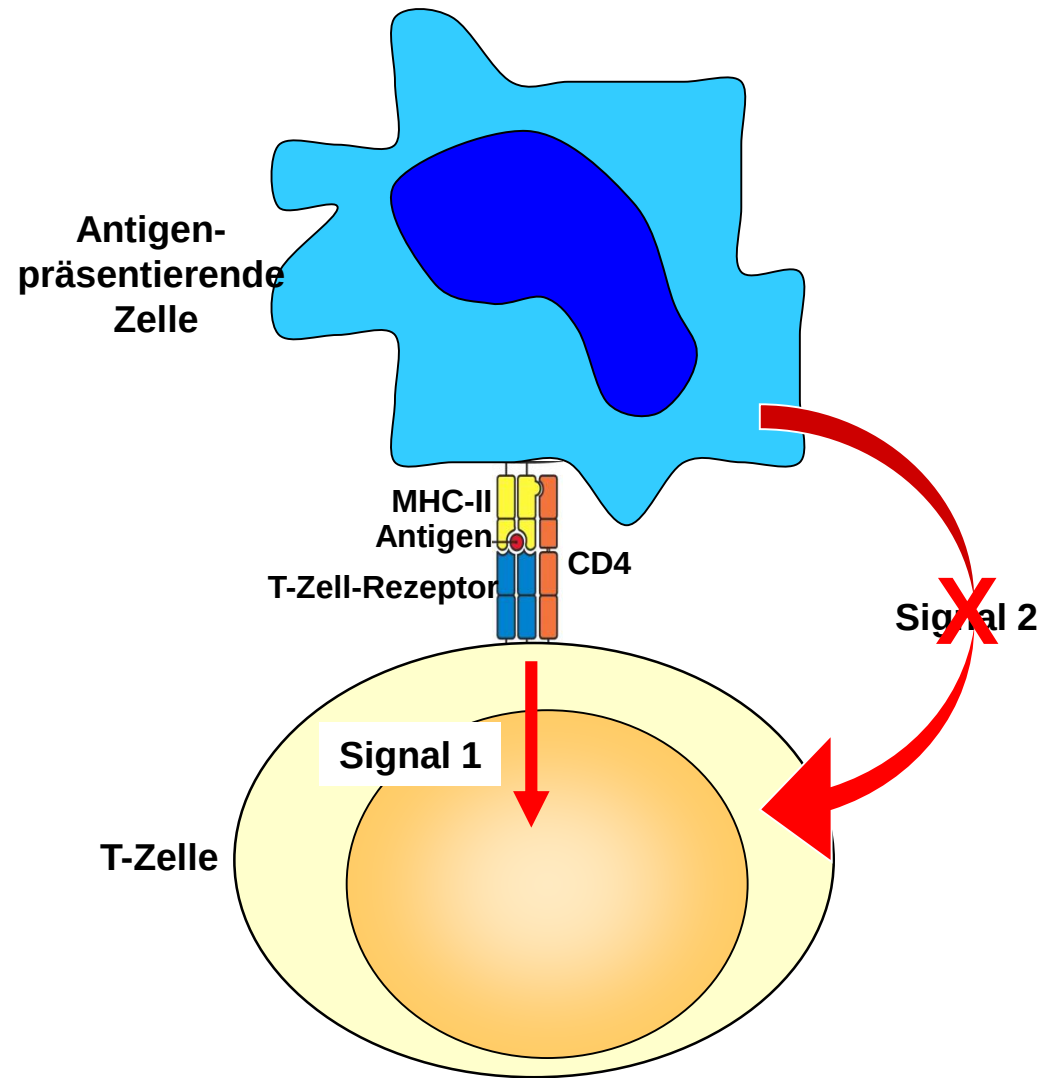


Figure 8-13 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Antigenerkennung allein reicht nicht aus.
Was ist Signal 2?

Entzündliche Kostimulation

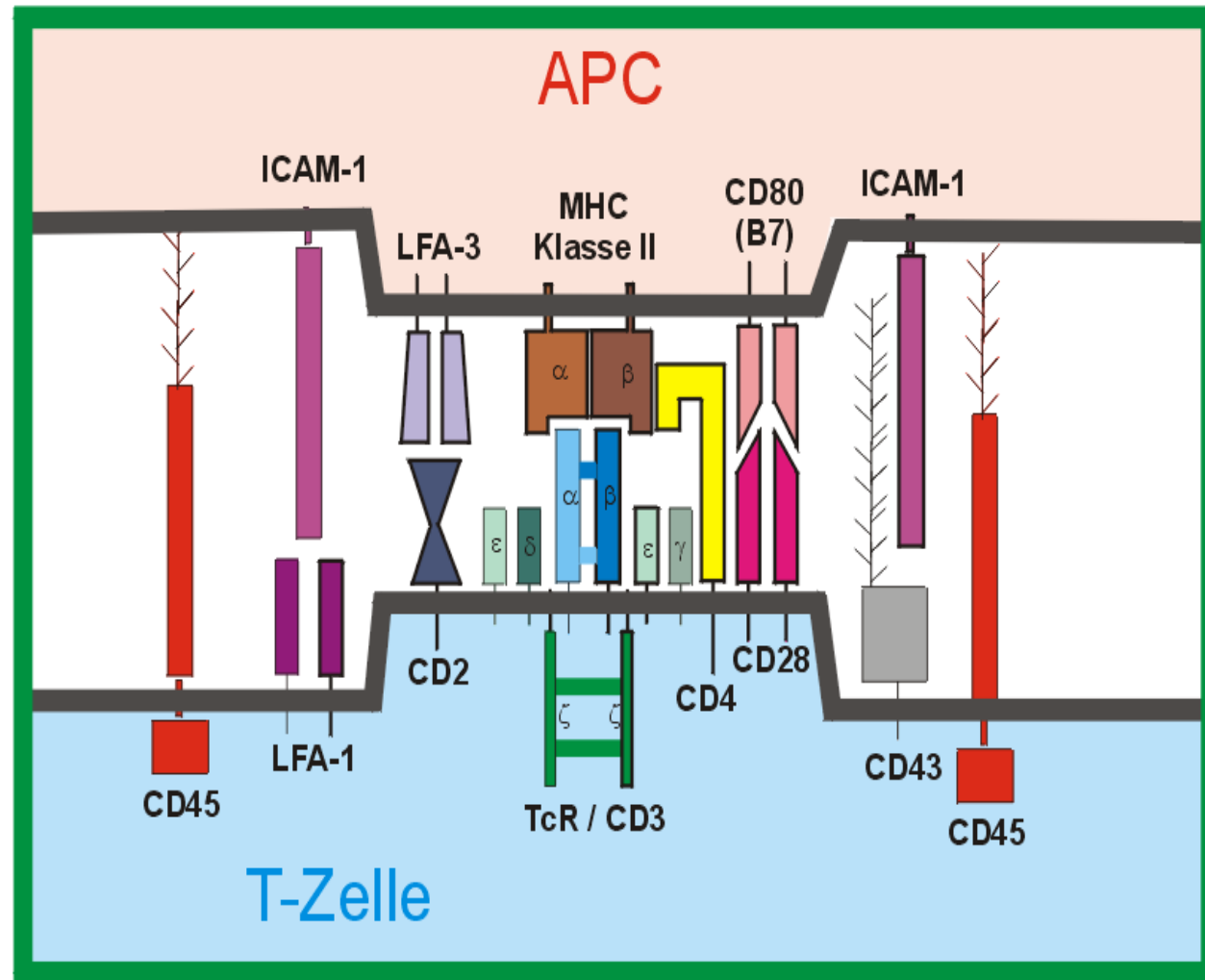


Toleranz / Anergie

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

Immunologische Synapse



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

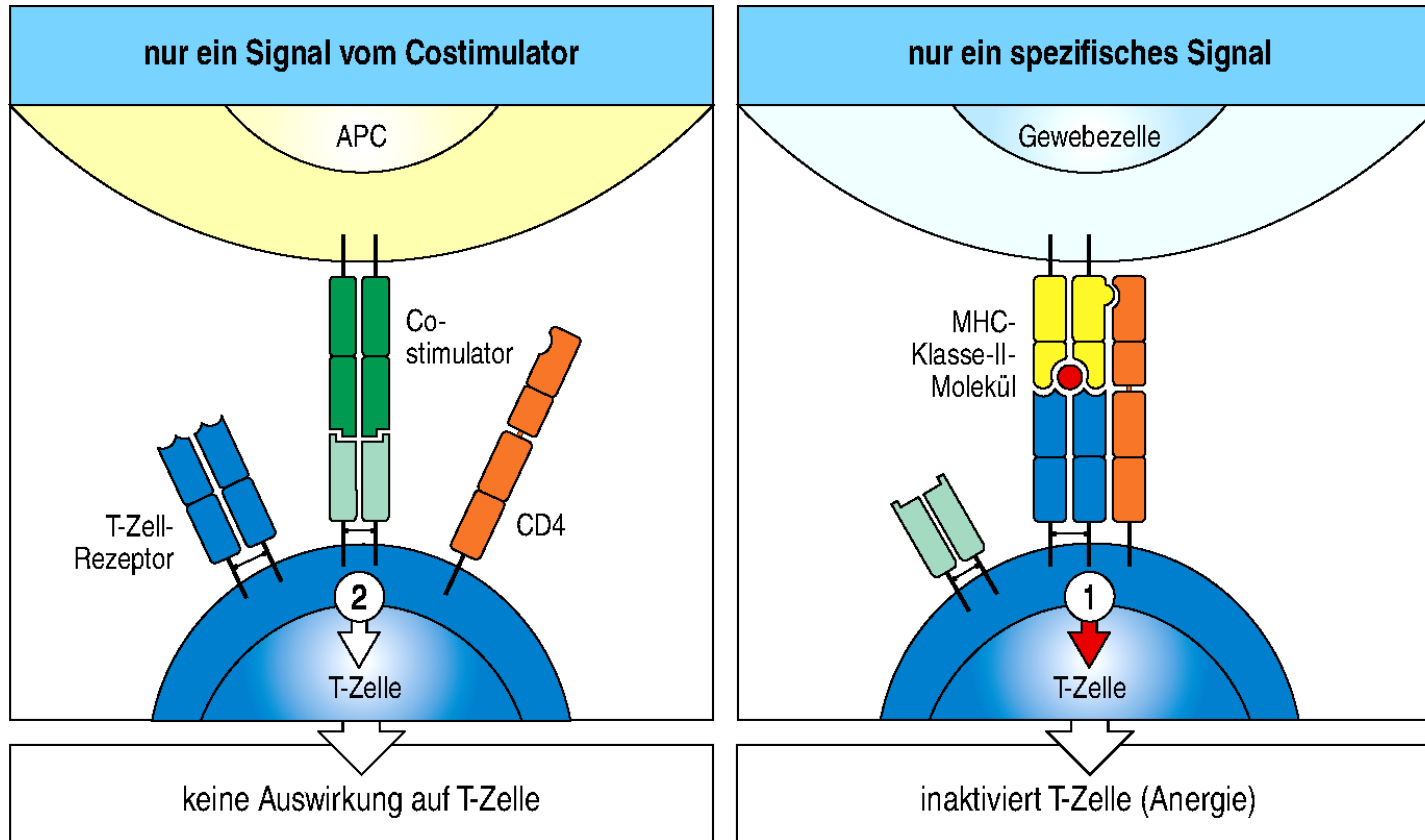
Periphere Toleranz bei T-Zellen

Deletion:

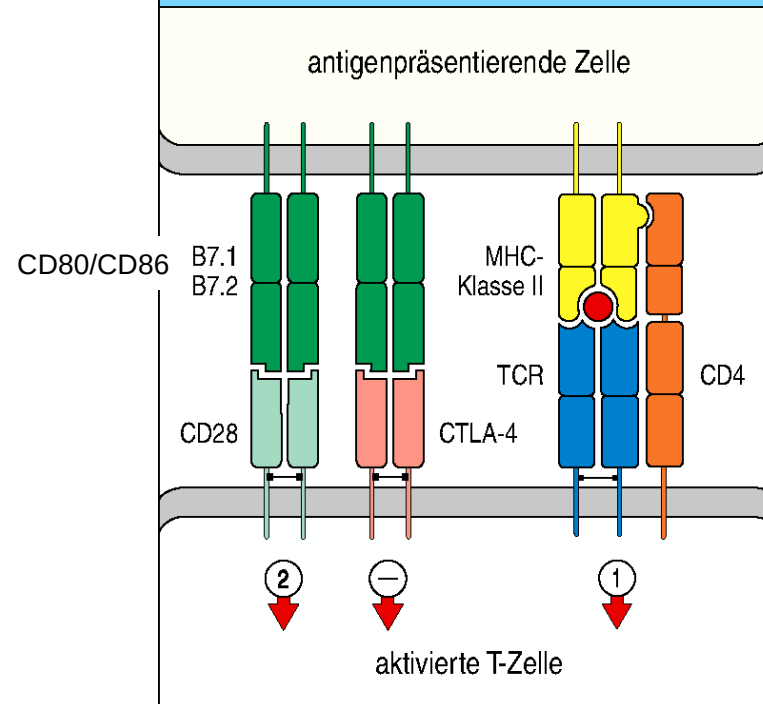
Selbstantigene sind dauerhaft exprimiert
und aktivieren mehrfach T-Zellen (Überaktivierung).

Folge: Apoptose der T-Zellen

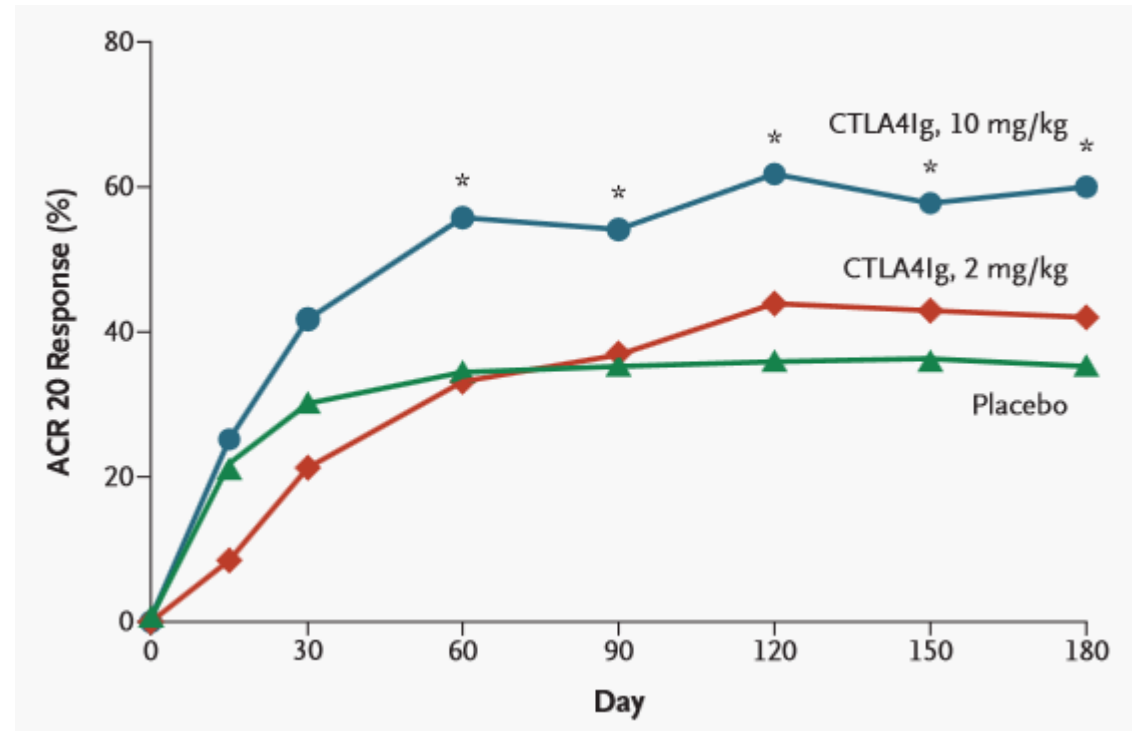
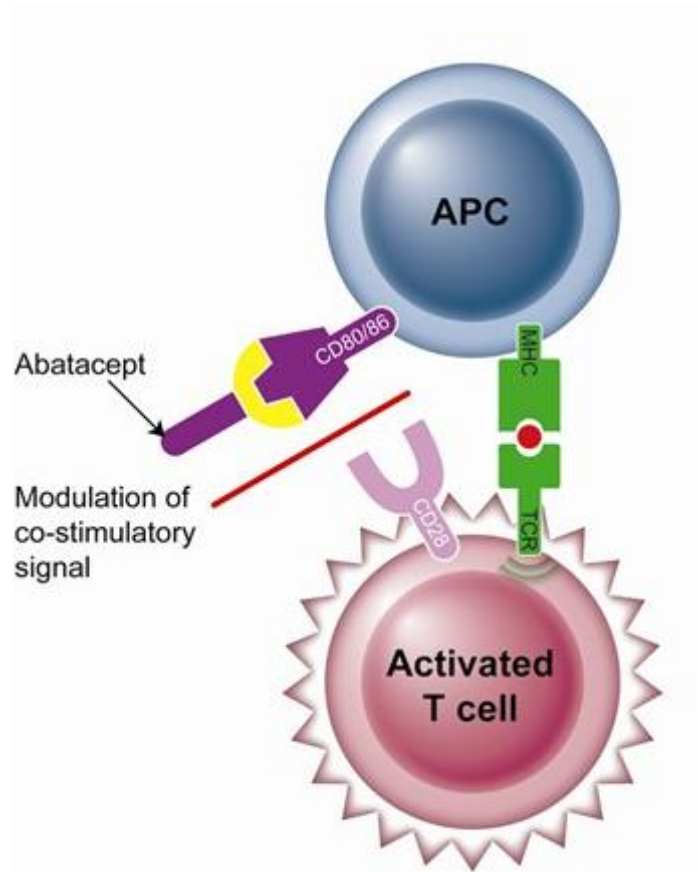
Periphere Anergisierung von T-Zellen



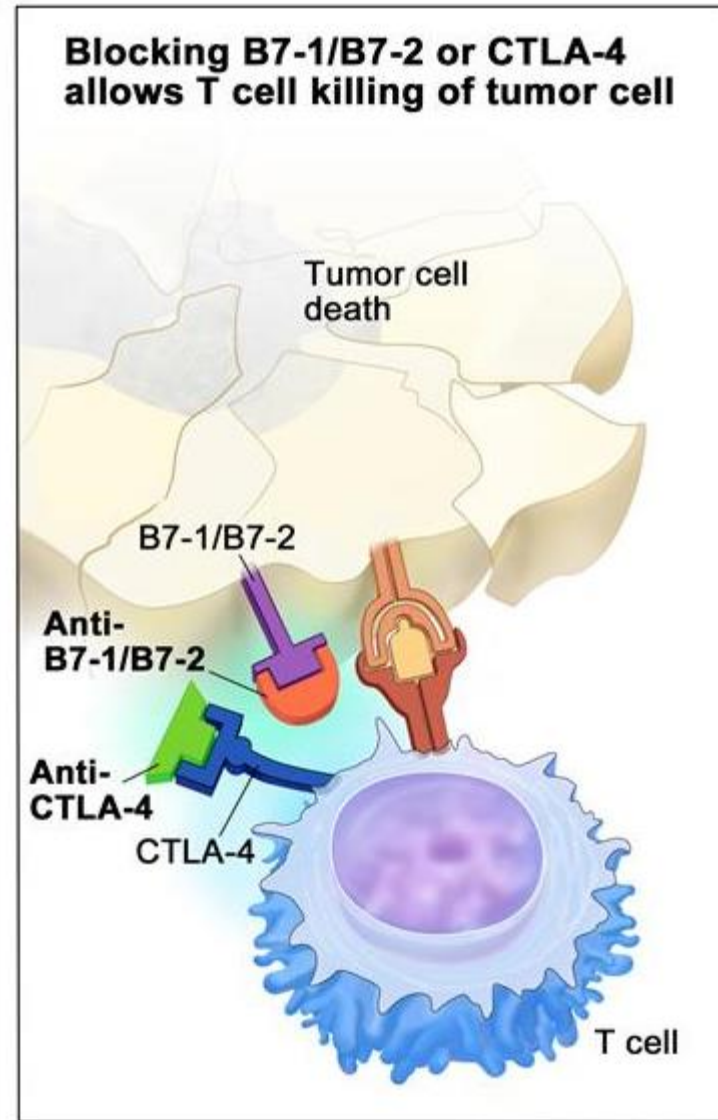
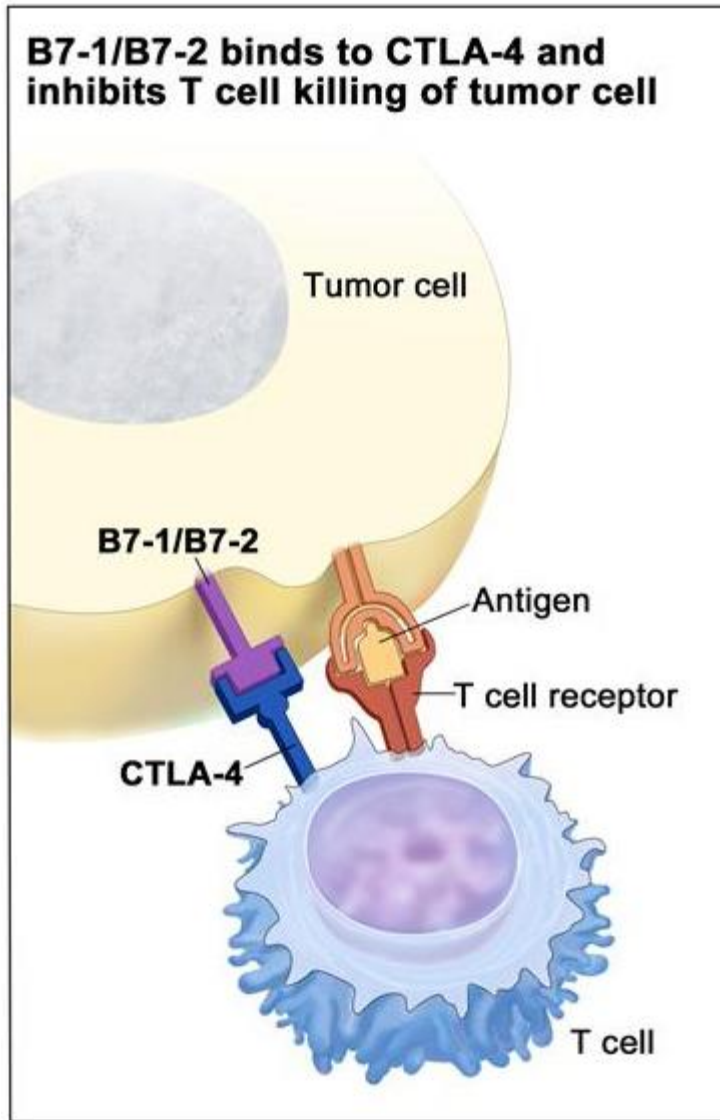
**CTLA-4 bindet an B7 mit höherer Avidität als
CD28 und übermittelt inhibitorische Signale
an aktivierte T-Zellen**



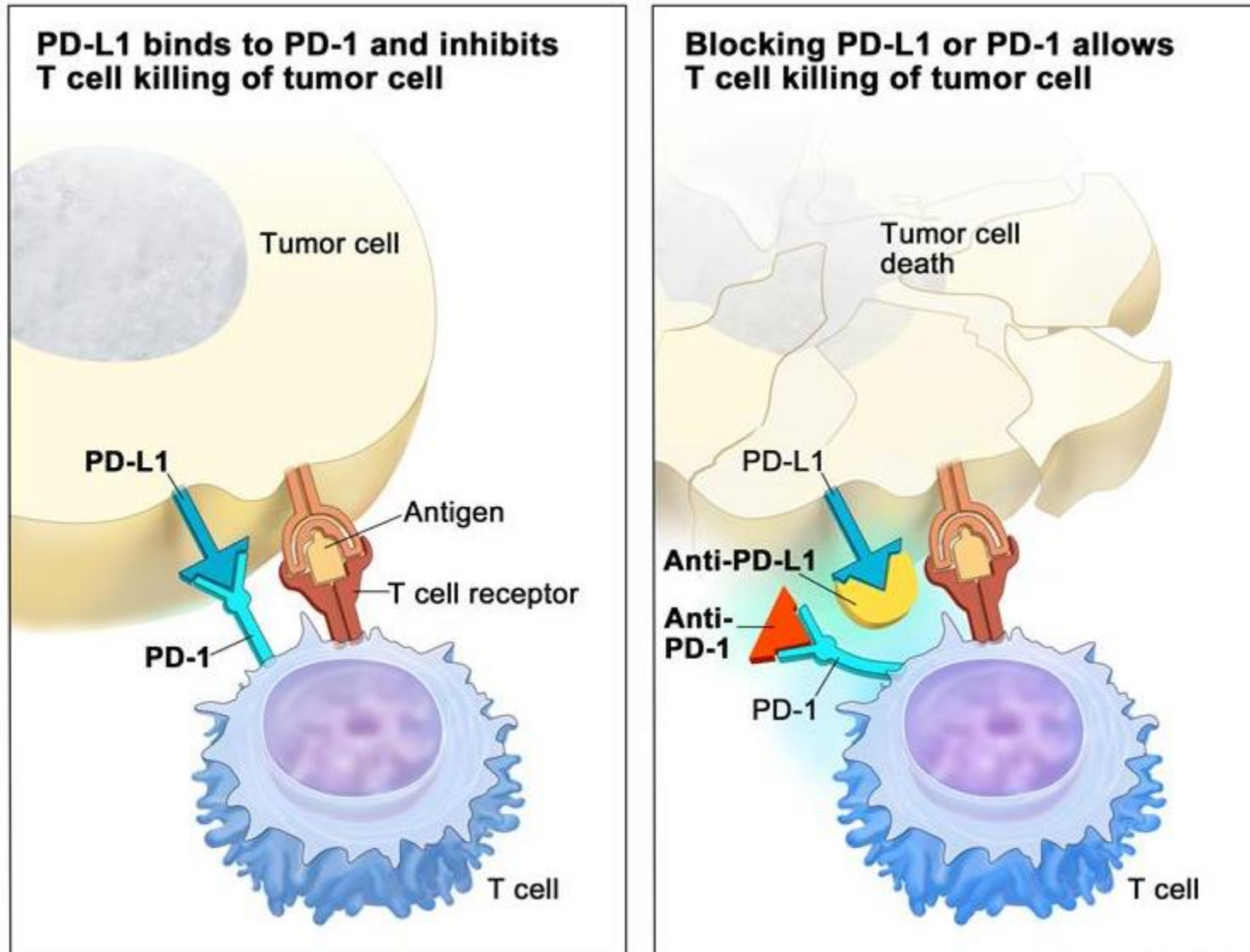
Blockierung der ko-stimulatorischen Aktivierung in der Rheumatoiden Arthritis



Blockierung der ko-stimulatorischen Inhibition in der Tumorthherapie/-immunologie

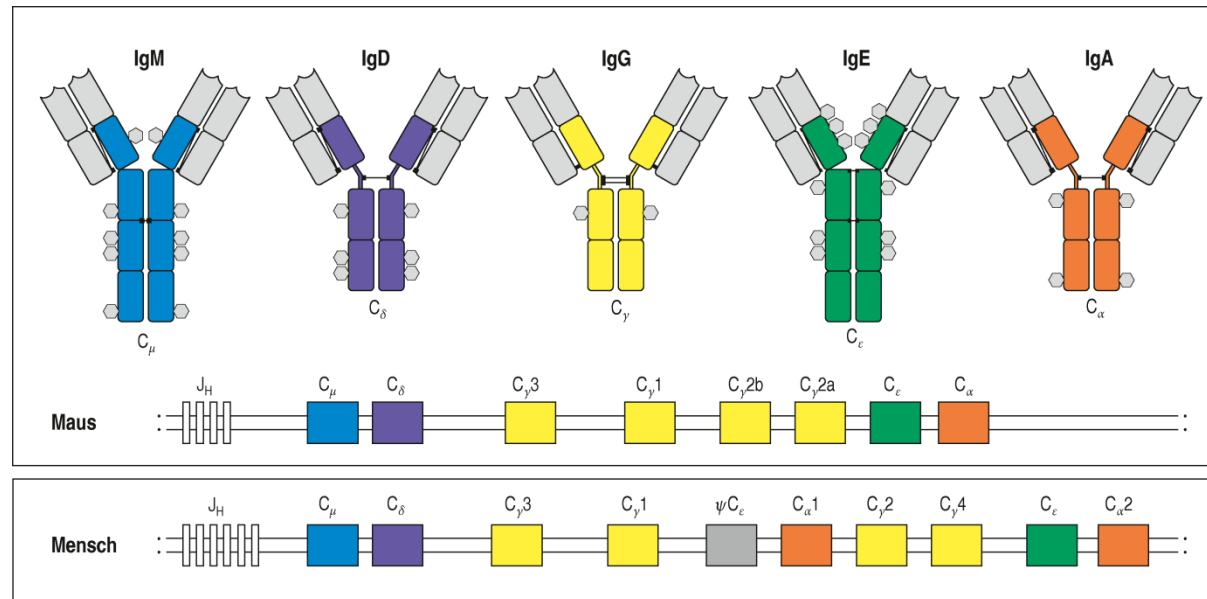


Blockierung der ko-stimulatorischen Inhibition in der Tumorthherapie/-immunologie

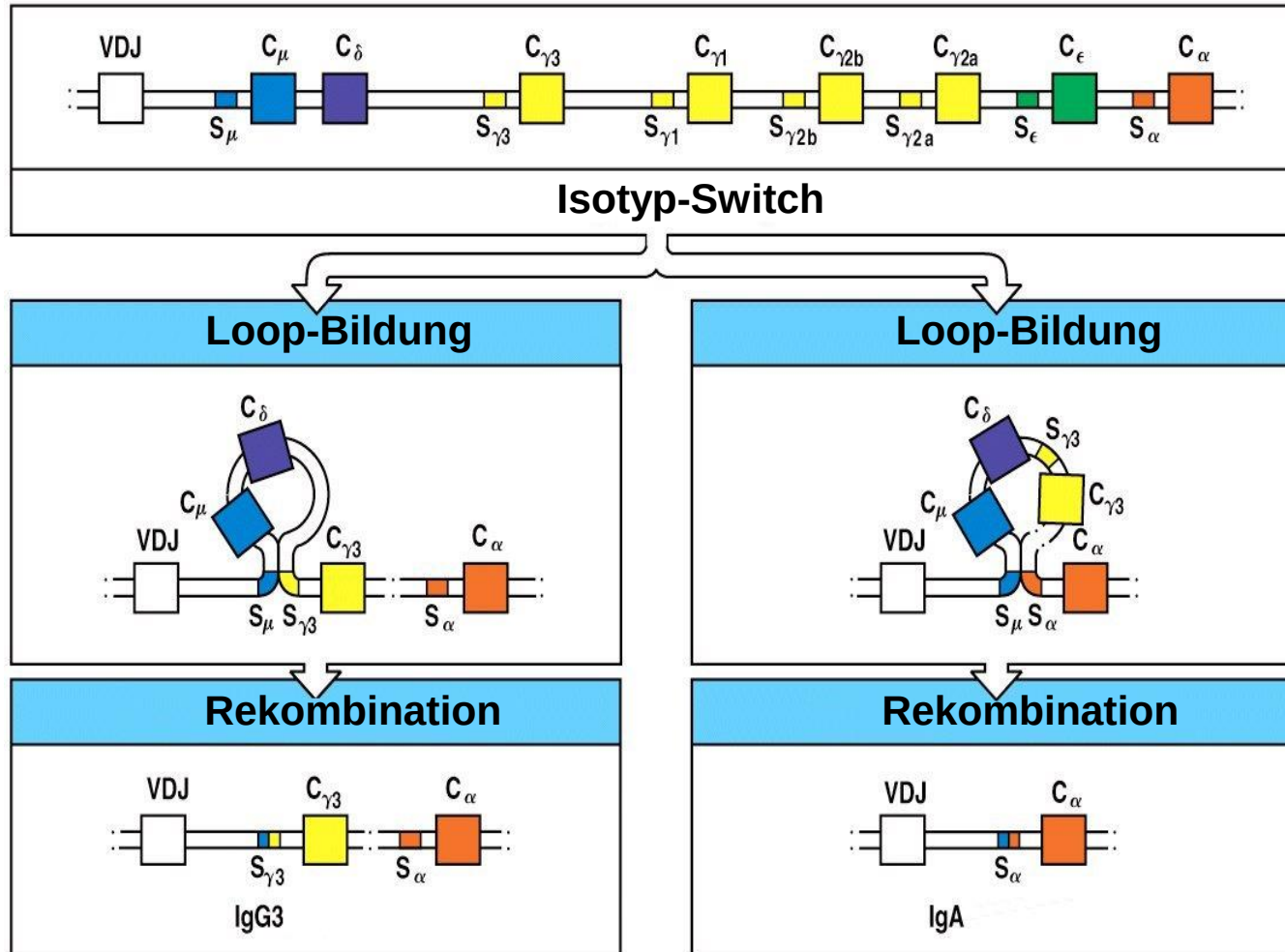


T-Zell vermittelte Immunität

- **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.**



Isotypwechsel von Immunglobulinen

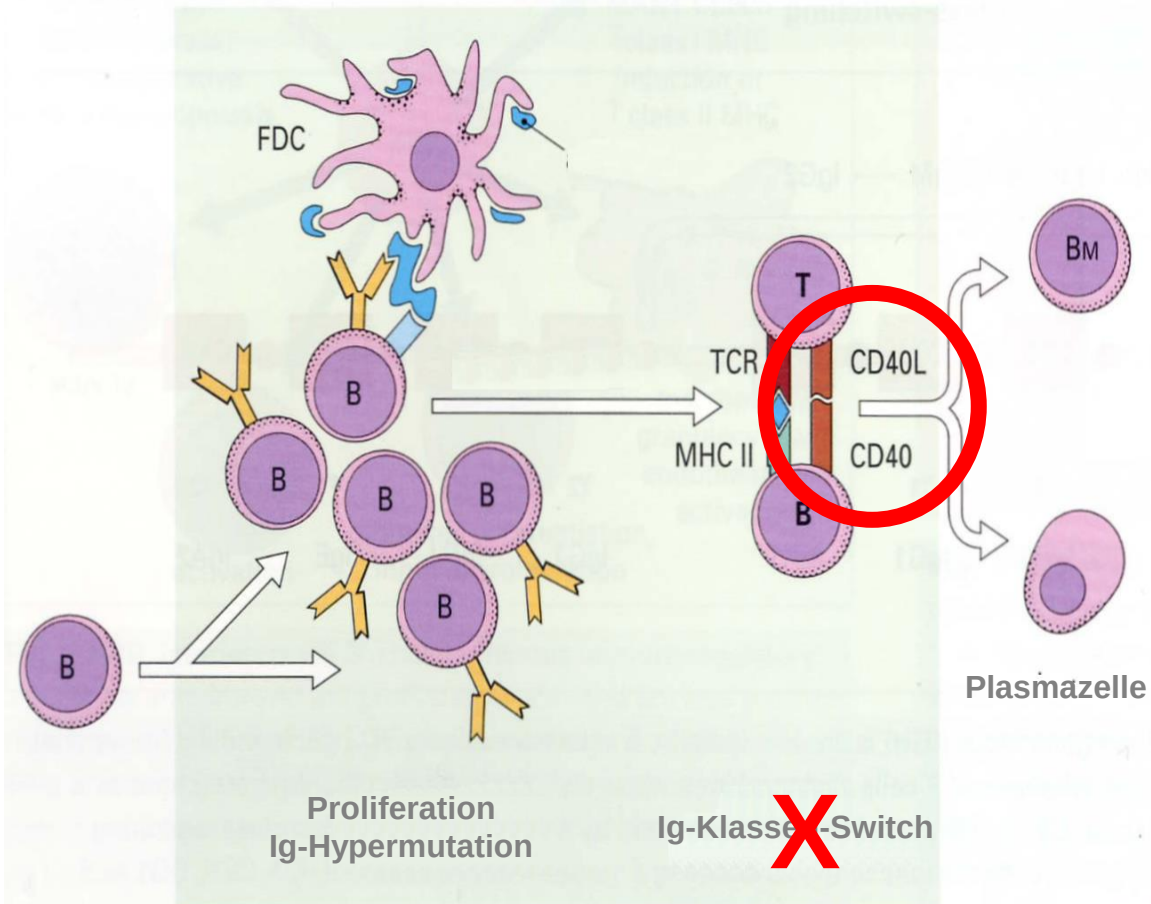


Symptomatik seit früher Kindheit
Rezidivierende bakterielle Infektionen
Mehrere Pneumonien

Hypogammaglobulinämie
Keine Bildung spezifischer, hochaffiner Antikörper
Verminderung von IgG und IgA
Normale oder erhöhte IgM-Spiegel

Hyper-IgM-Syndrom

(CD40- oder CD40L-Defekt)



**Ausnahme:
Superantigene**

Superantigene

Staphylokokken

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

Mycoplasmen

Arthritis
Schock

Streptokokken

Rheumatisches Fieber
Schock

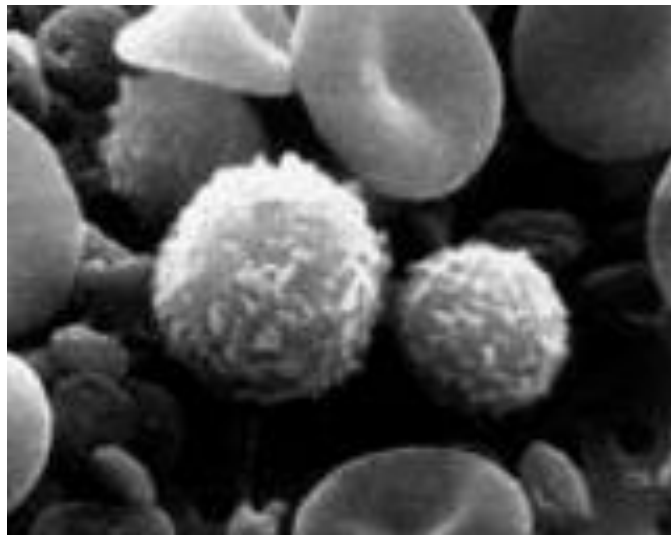
Superantigene

- 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

T-Lymphozytendifferenzierung



CD8-Lymphozyten (Killerzellen)

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)

CD4-Lymphozyten unterteilen sich in zwei Haupttypen

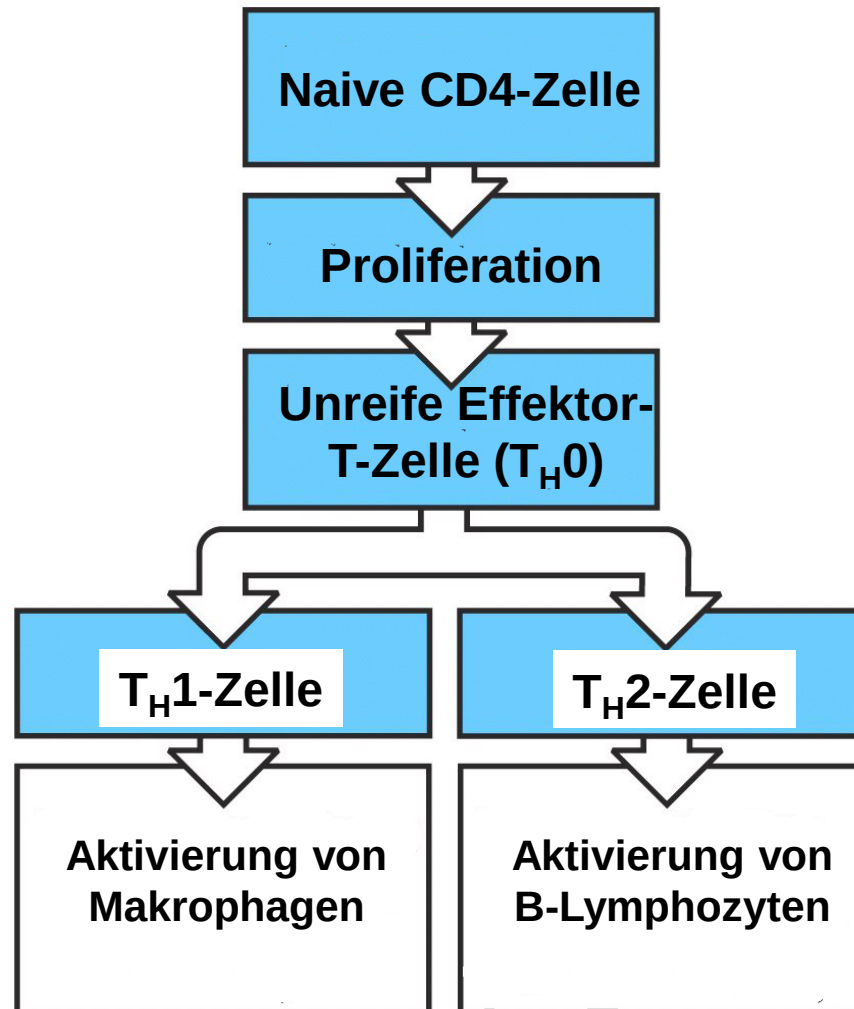


Figure 8-24 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Zytokine und Lymphozytendifferenzierung

Generell:

IL-2 und IL-7: Lymphozytenproliferation und Überlebenssignale

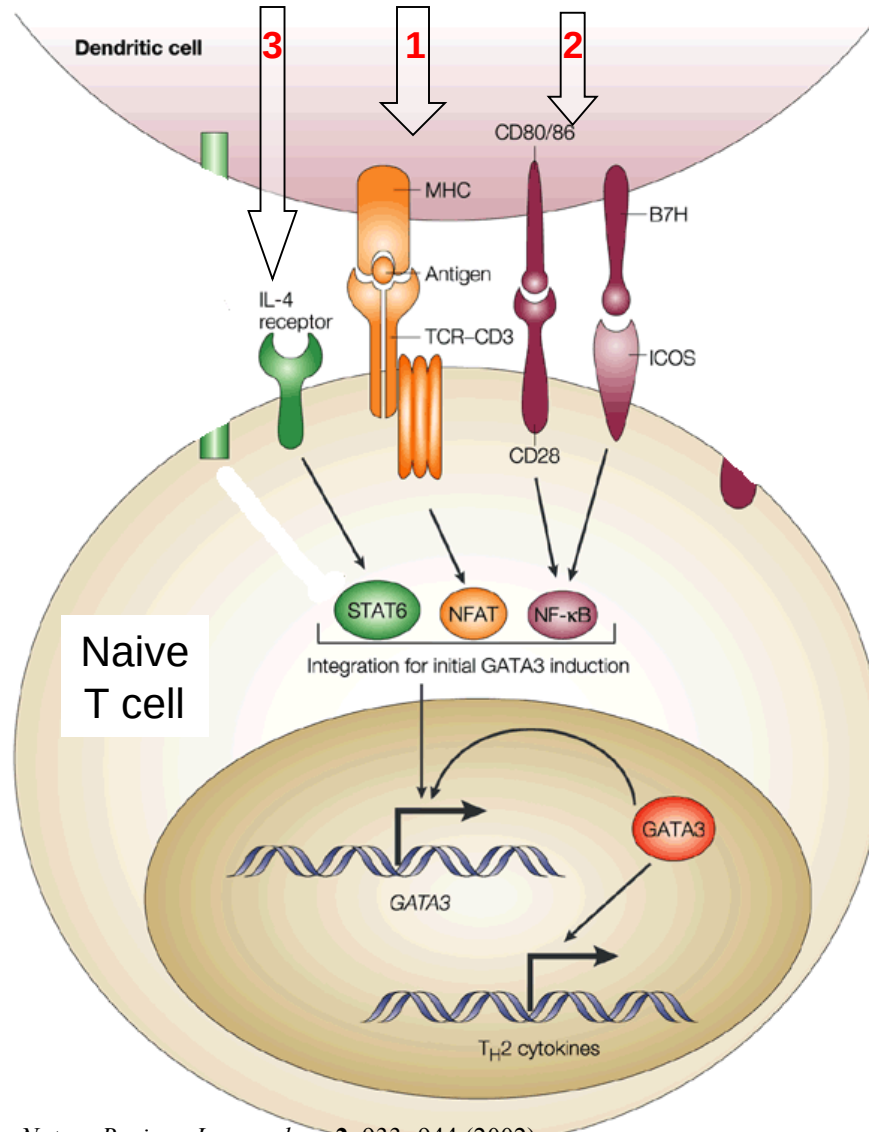
T_H1-assoziiert:

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

T_H2-assoziiert:

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

Th1- und Th2-Differenzierung



Polarisierung am Beispiel Th2:

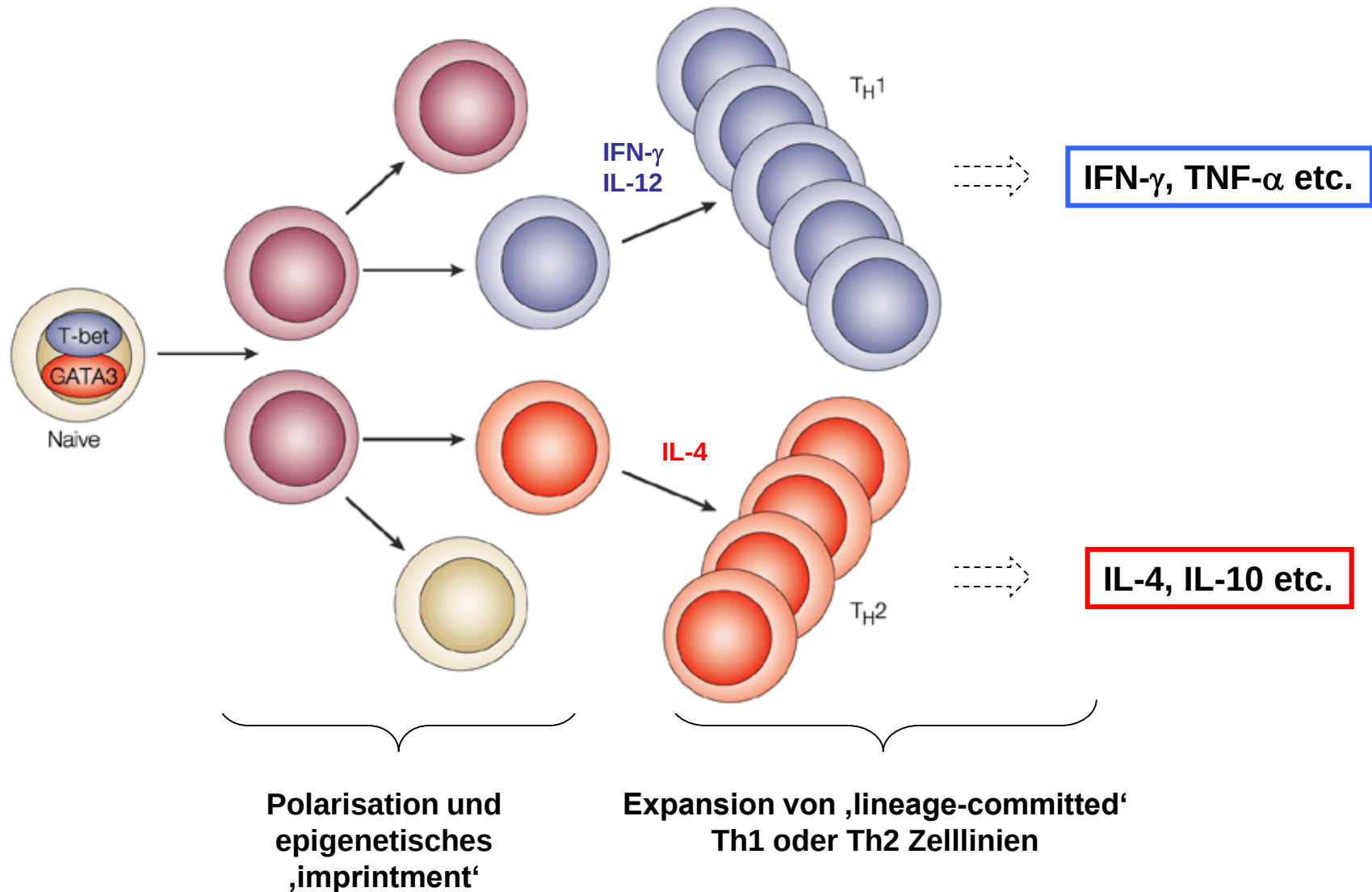
Signale durch

1. T-Zellrezeptor
2. costim. Moleküle
3. Zytokinrezeptor (IL-4)

Induktion von GATA3

Expression von Th2 Zytokinen
(IL-4, IL10 etc.)

Entstehung von Th1 und Th2 Zelllinien



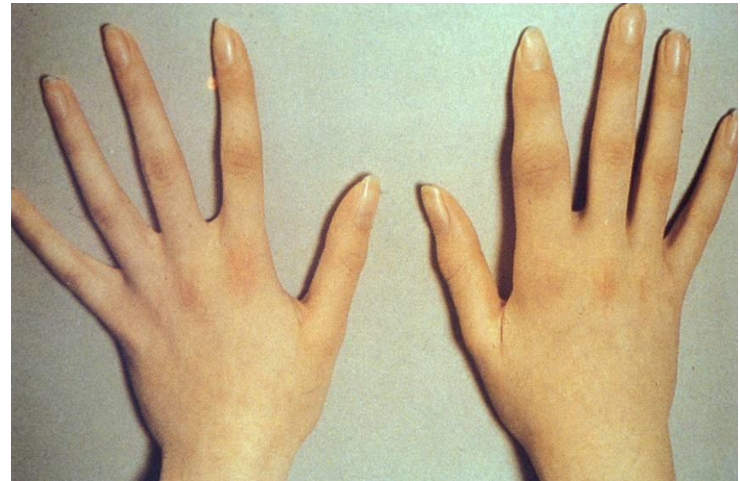
CD4-T_H1-Zellen

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

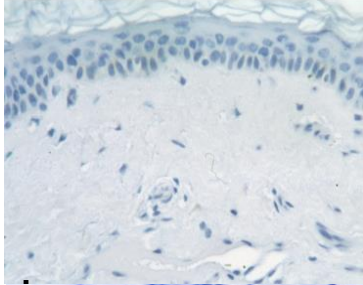
CD4-T_H2-Zellen

- **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**

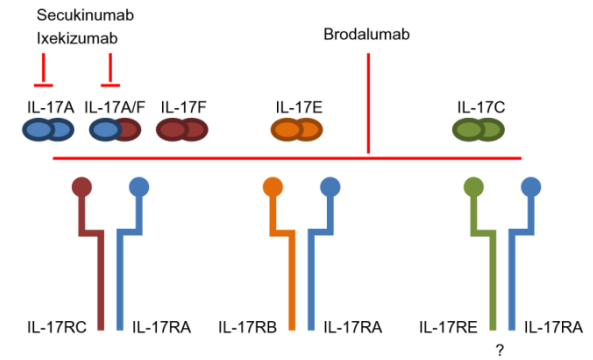
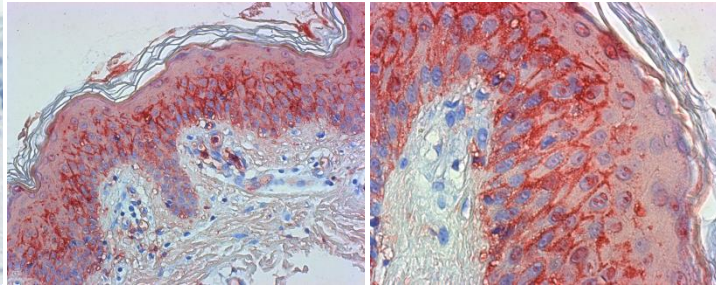
Psoriasis



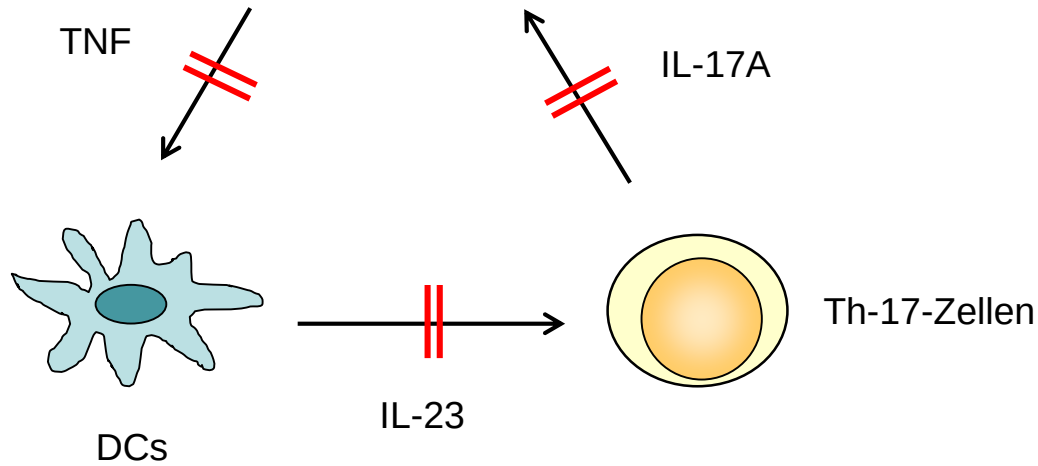
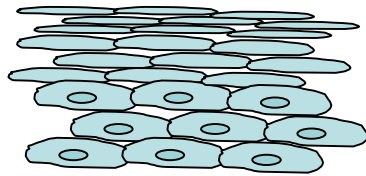
Kontrolle



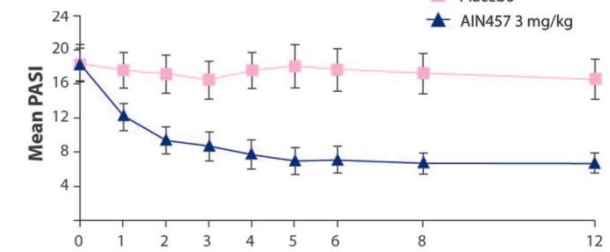
Psoriasis



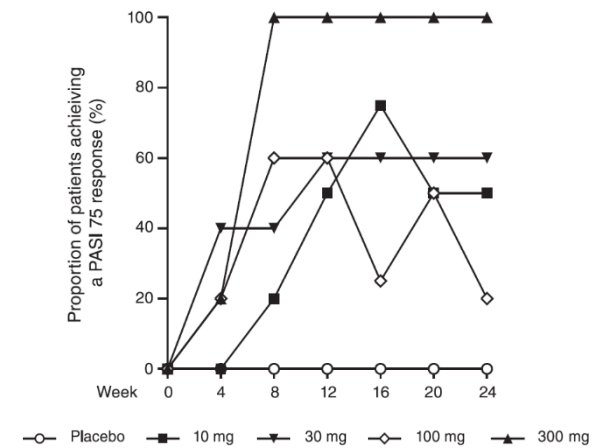
Keratinocyten



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**

In den ersten Lebensmonaten Beginn der Symptomatik

Gastrointestinale Symptomatik

Durchfälle

Immundysregulation

Diabetes mellitus

Autoimmunthyreoiditis

IPEX-Syndrom

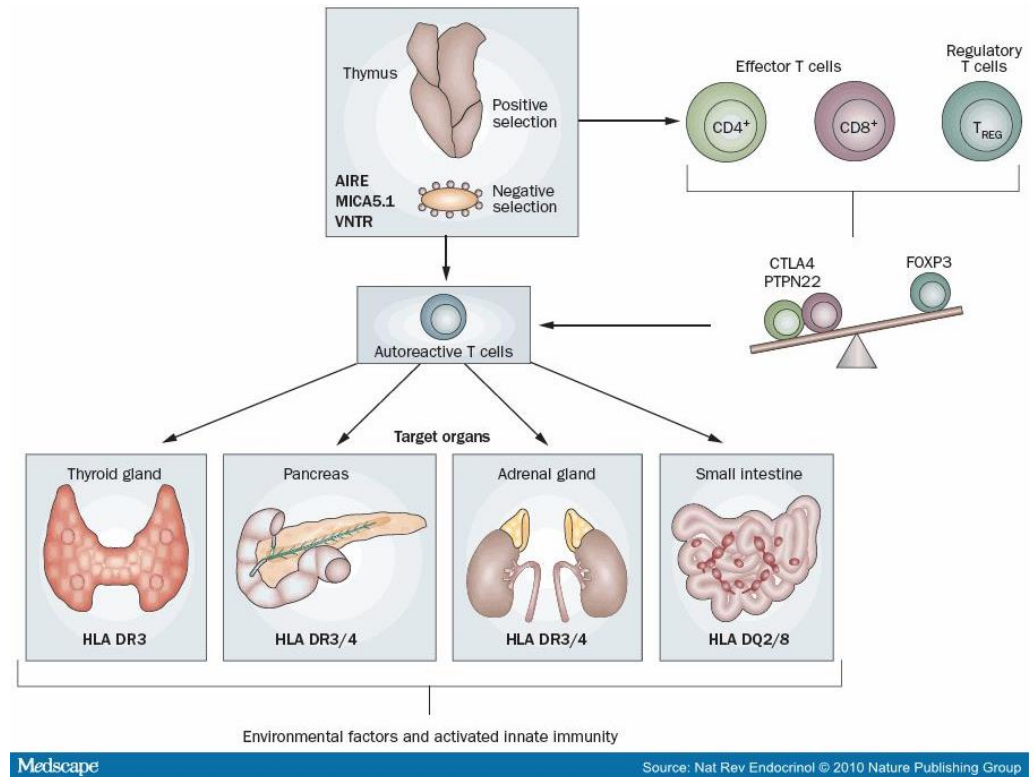
Immundysregulation

Polyendokrinopathie

Enteropathie

X-Chromosomal

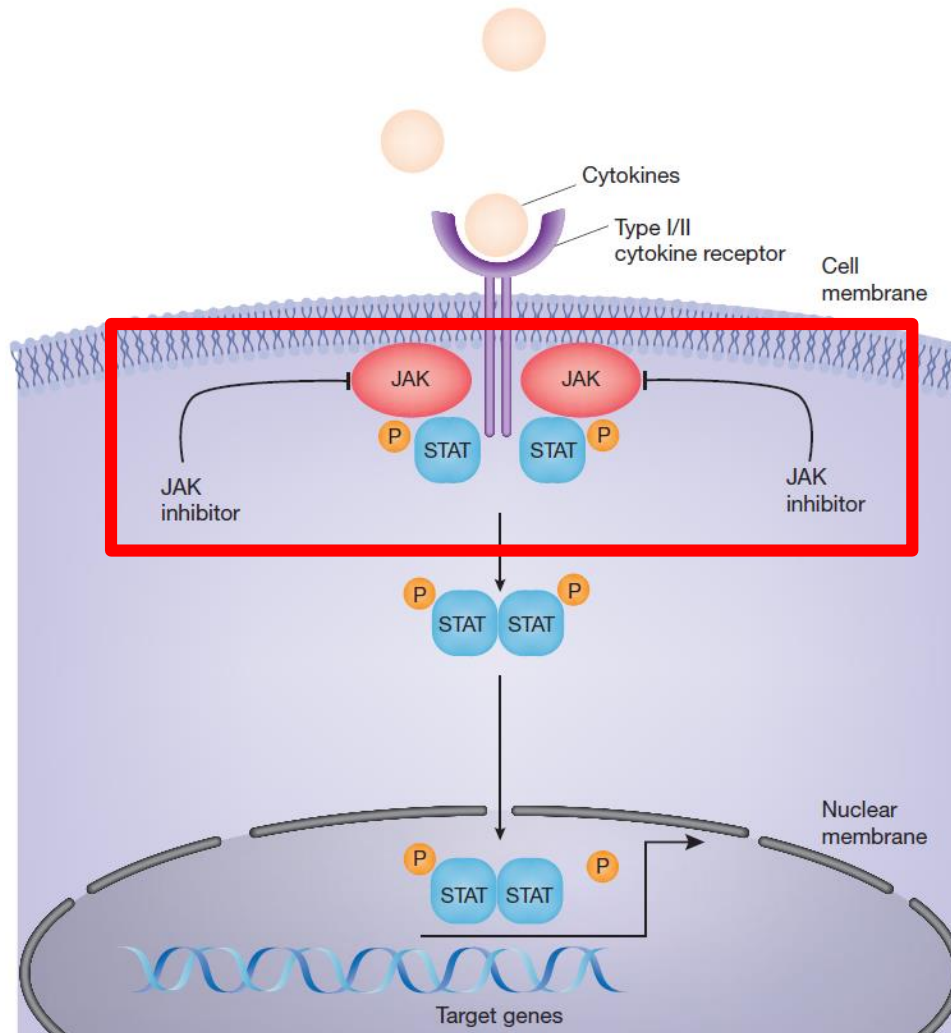
Molekulare Ursache:
FOXP3-Defekt



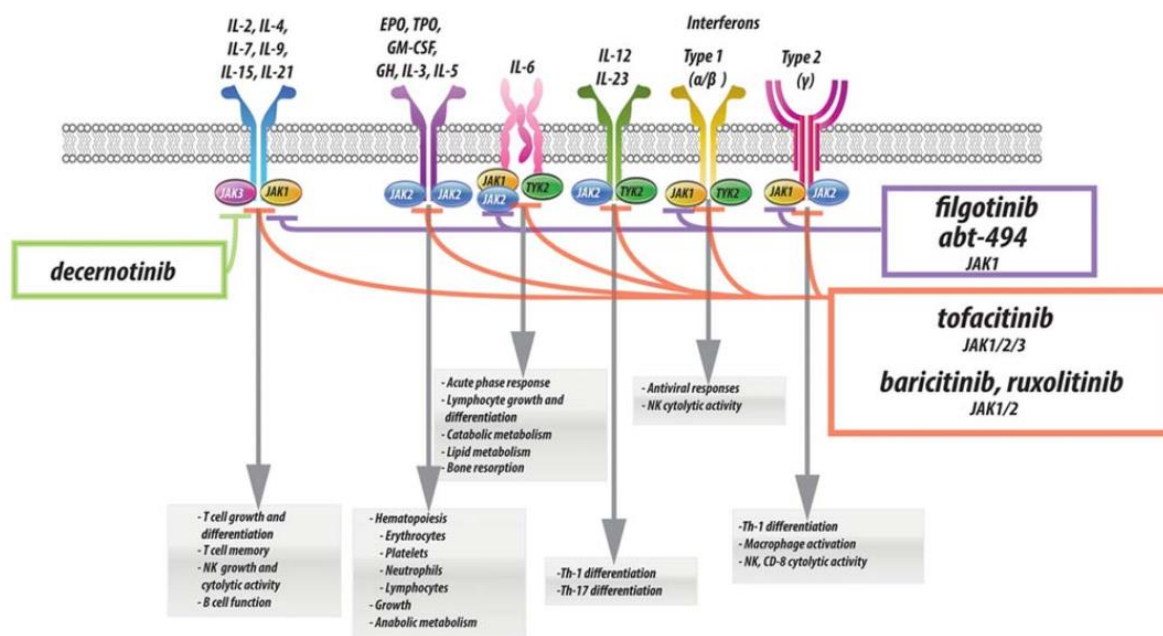
Regulatorische T-Zellen

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

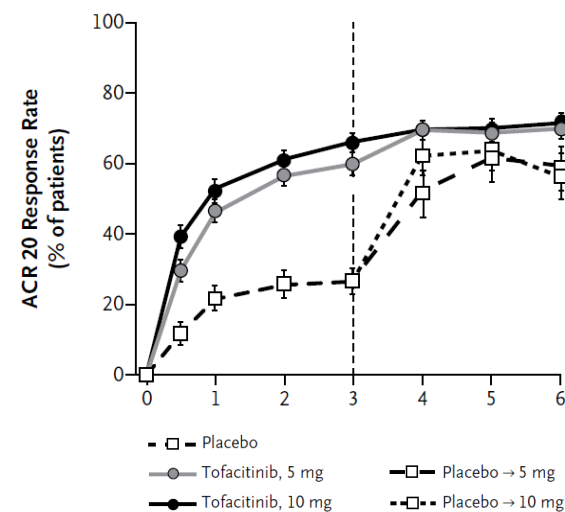
Zytokinrezeptor-Signalwege



JAK-Inhibitoren



Tofacitinib in rheumatoid Arthritis



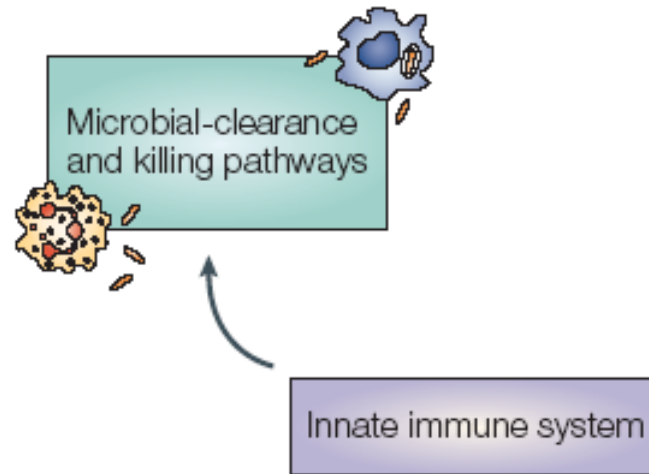
Zytokine/Phagozyten

- Pro-inflammatorisch: TNF- α , IL-1, IL-12, IL-17, IL-23, IFN- γ
- Anti-inflammatorisch: IL-10, TGF- β
- Chemotaktisch: IL-8, MIF (macrophage migration inhibitory factor), MCP (monocyte chemoattractant protein)
- Akutphasereaktion: IL-6
- Wachstumsfaktoren: GM-CSF, G-CSF
- Hemmung der Signaltransduktion von Zytokinrezeptoren für anti-entzündliche Therapien

Toleranzinduktion durch und im angeborenen Immunsystem

Beispiel Tumor-Immunologie

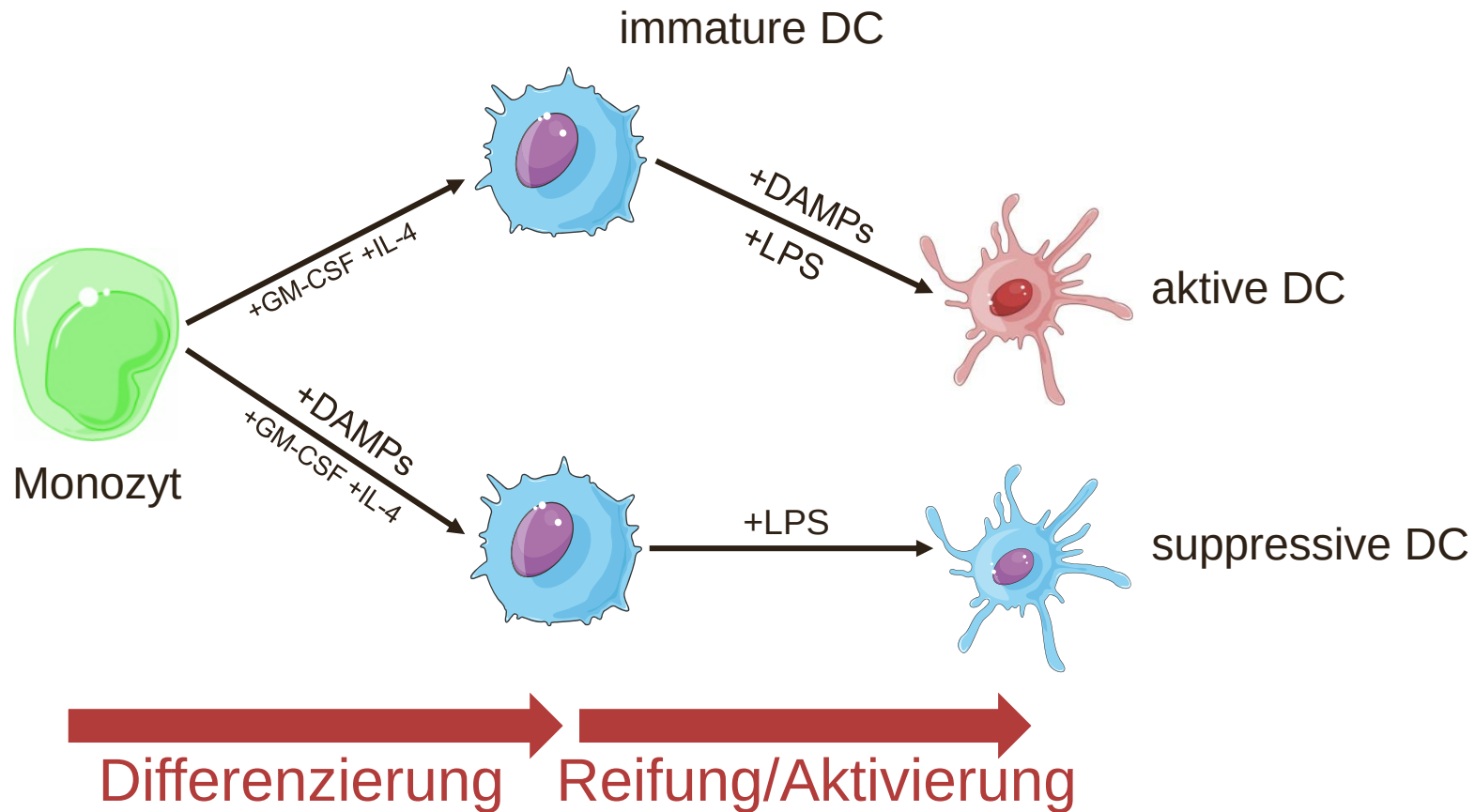
„Pattern Recognition“



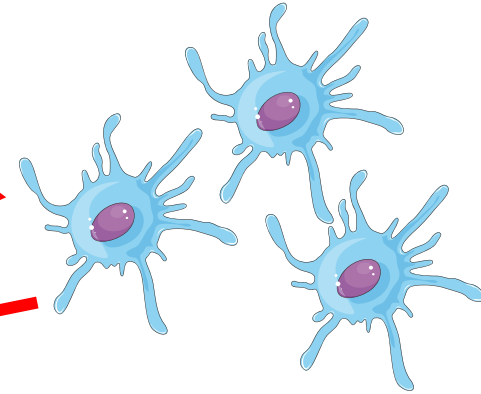
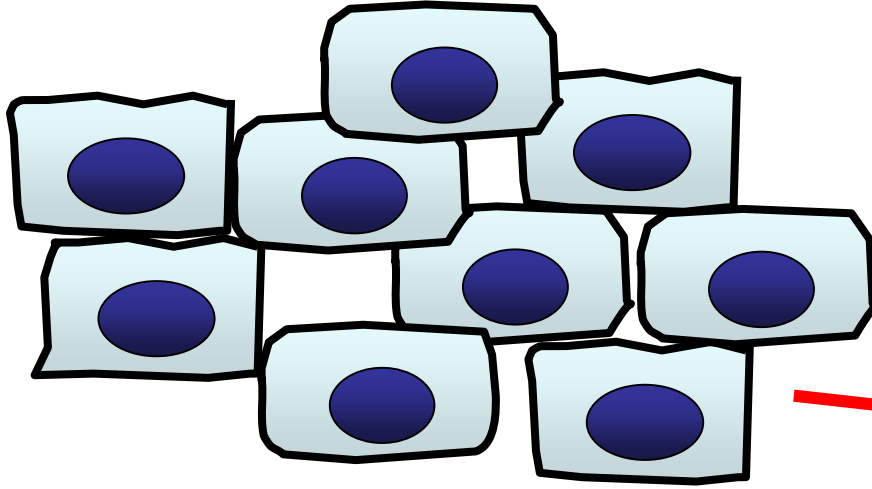
PAMP
„Pathogen
Associated
Molecular
Pattern“

DAMP
„Danger
Associated
Molecular
Pattern“

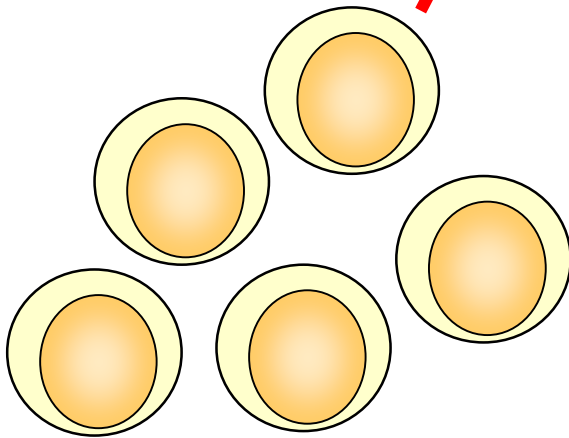
Aktivierung und Differenzierung von dendritischen Zellen (DCs)



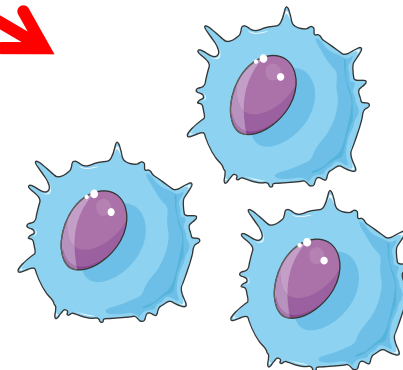
Tumorzellen



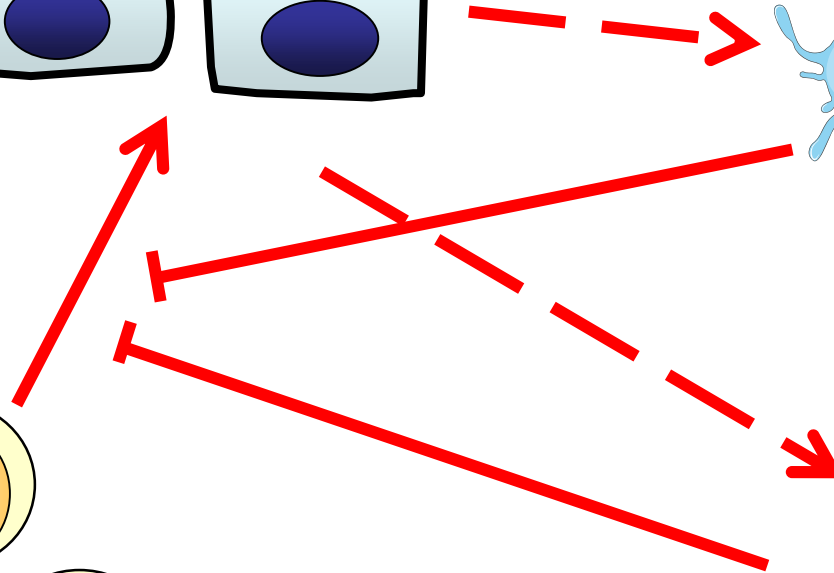
Suppressive DCs



CD8-Lymphozyten



Unreife DCs / MDSCs
(myeloid-derived suppressor cells)



DC-Differenzierung und Aktivierung

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

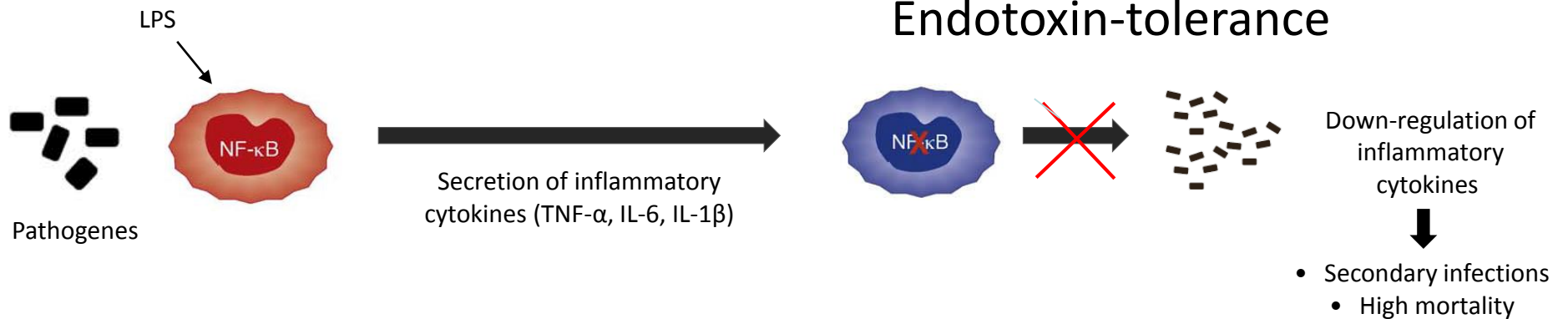
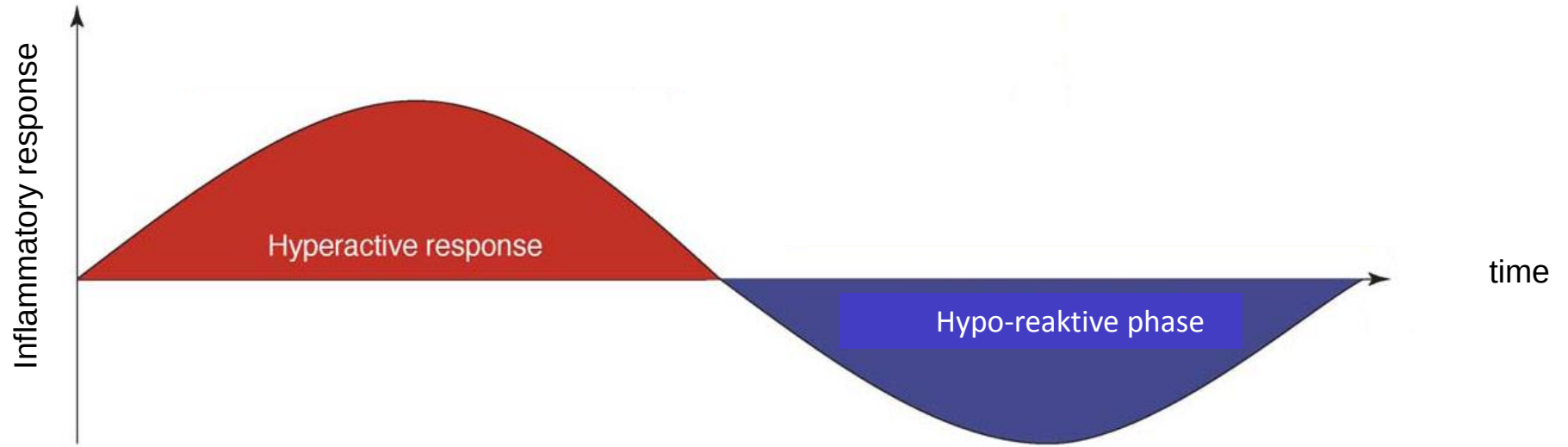
Der Zeitpunkt der Aktivierung ist entscheidend für den resultierenden Effekt.

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

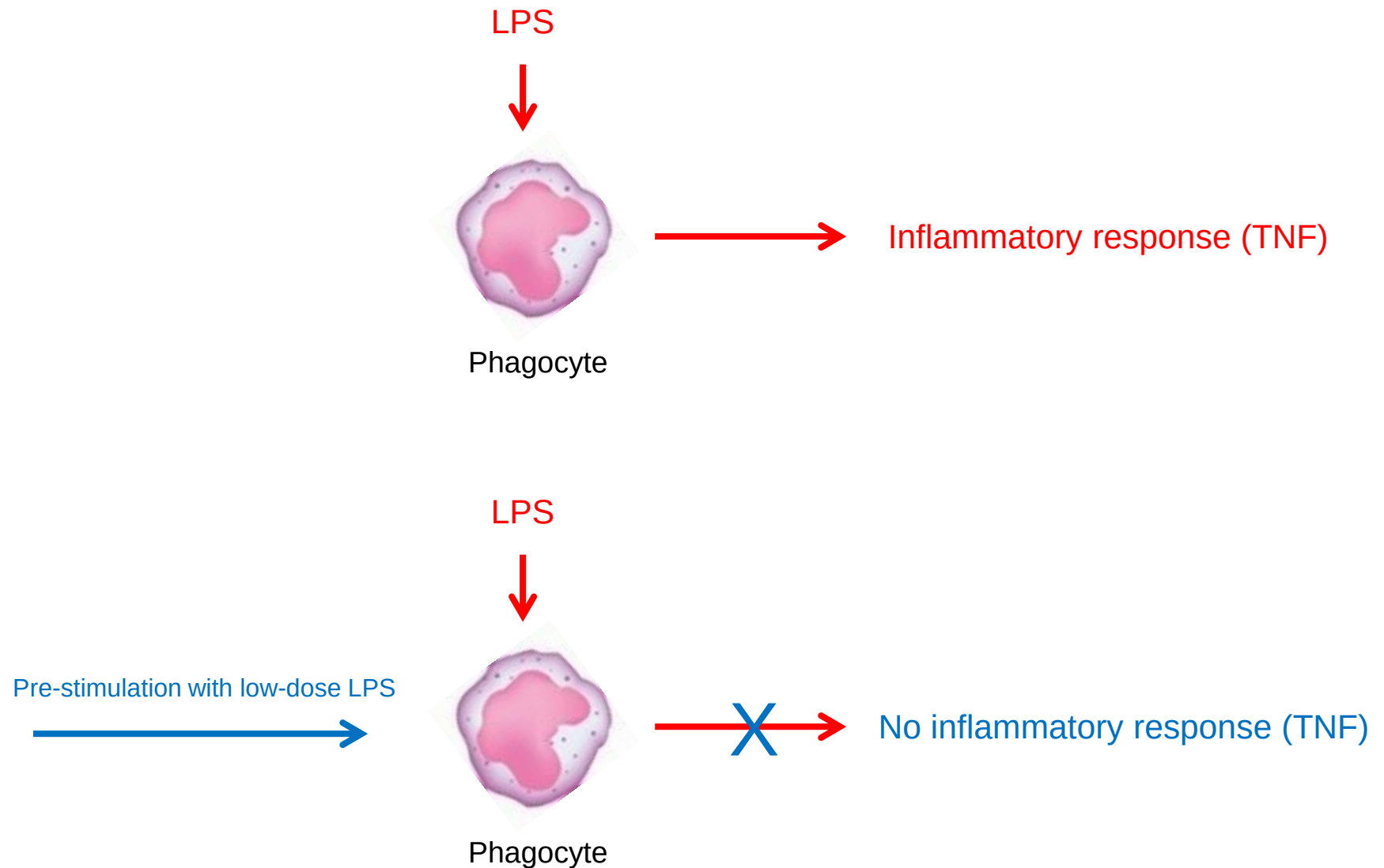
Im Gegensatz dazu kann eine Stimulation in frühen Stadien die Reifung blockieren oder sogar suppressive DCs fördern.

Beispiel systemische Entzündung

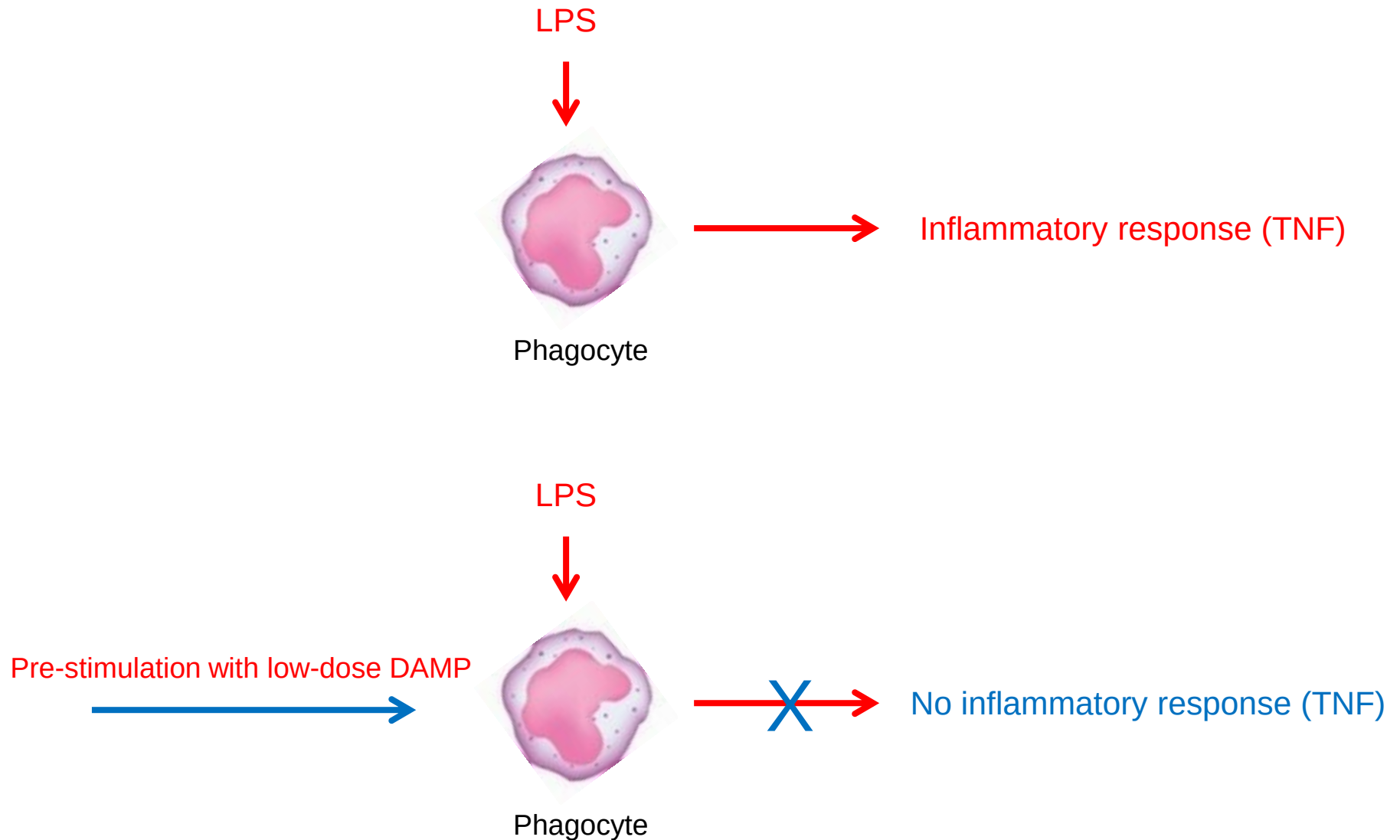
Sepsis / Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)



LPS-Toleranz: Ein regulatorischer Mechanismus



LPS-Toleranz: Ein regulatorischer Mechanismus



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.

Allergien

Pathologische Immunreaktionen

Antigen	Antwort auf Antigen	
	Aktiv	Inaktiv
Infektionen	Protektive Immunität	Rezidivierende Infektionen
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**

Allergische Hautreaktion



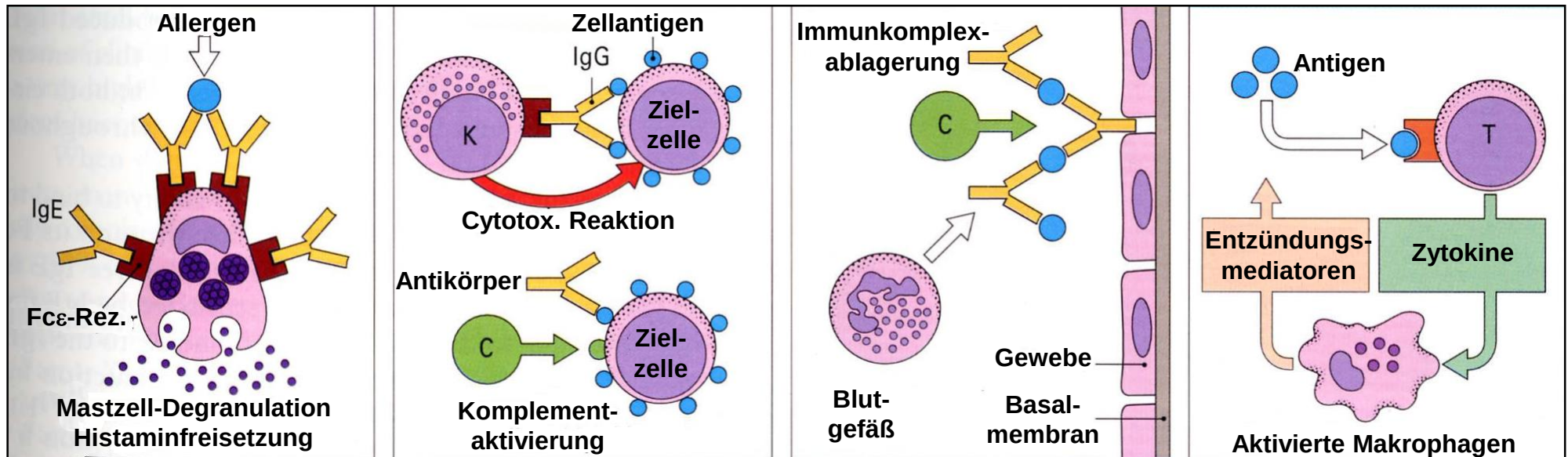
Hypersensitivität

Typ I

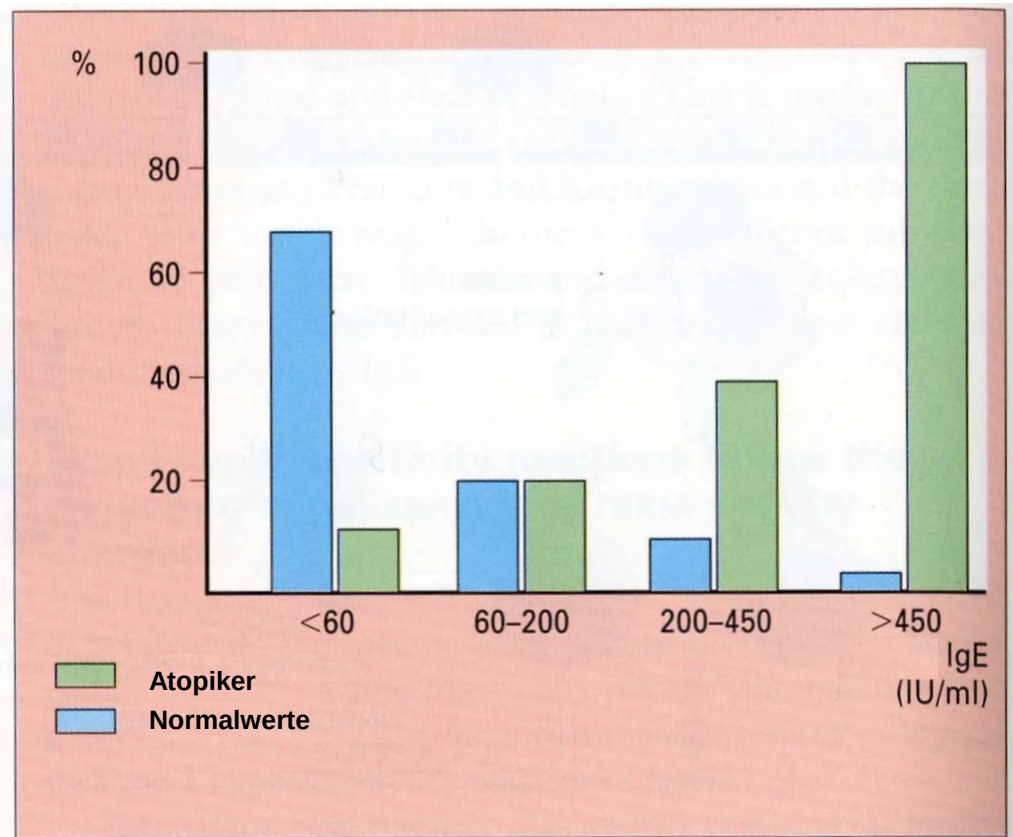
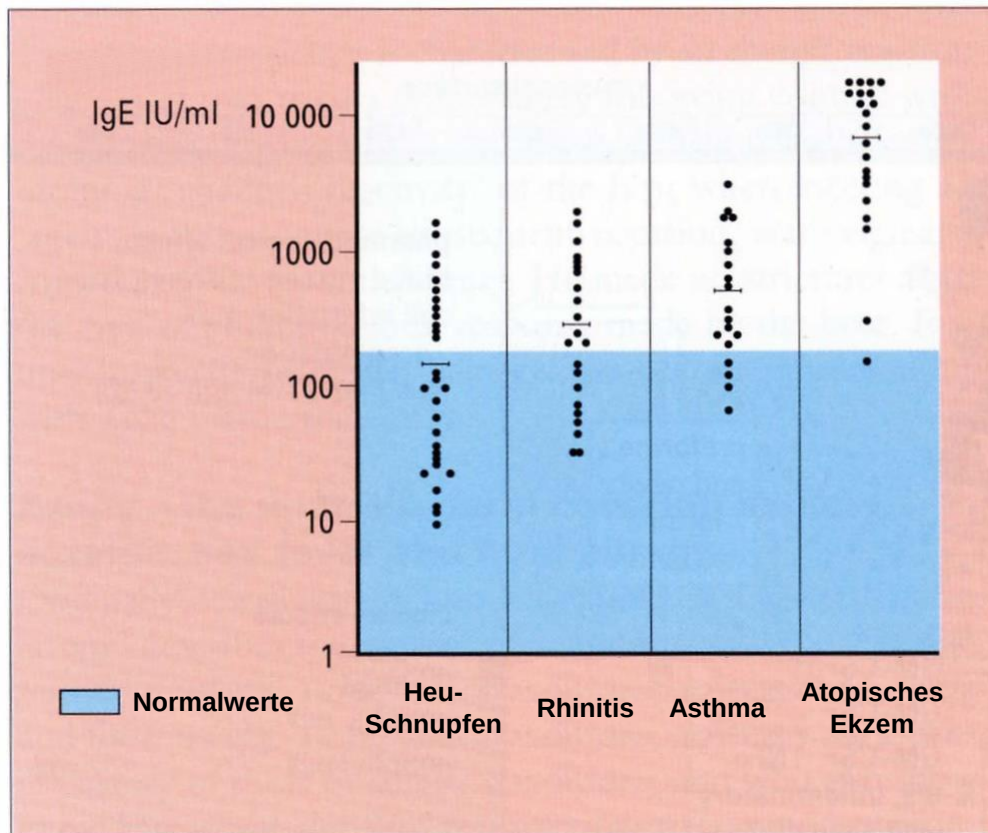
Typ II

Typ III

Typ VI



IgE und Typ-1 Hypersensitivität

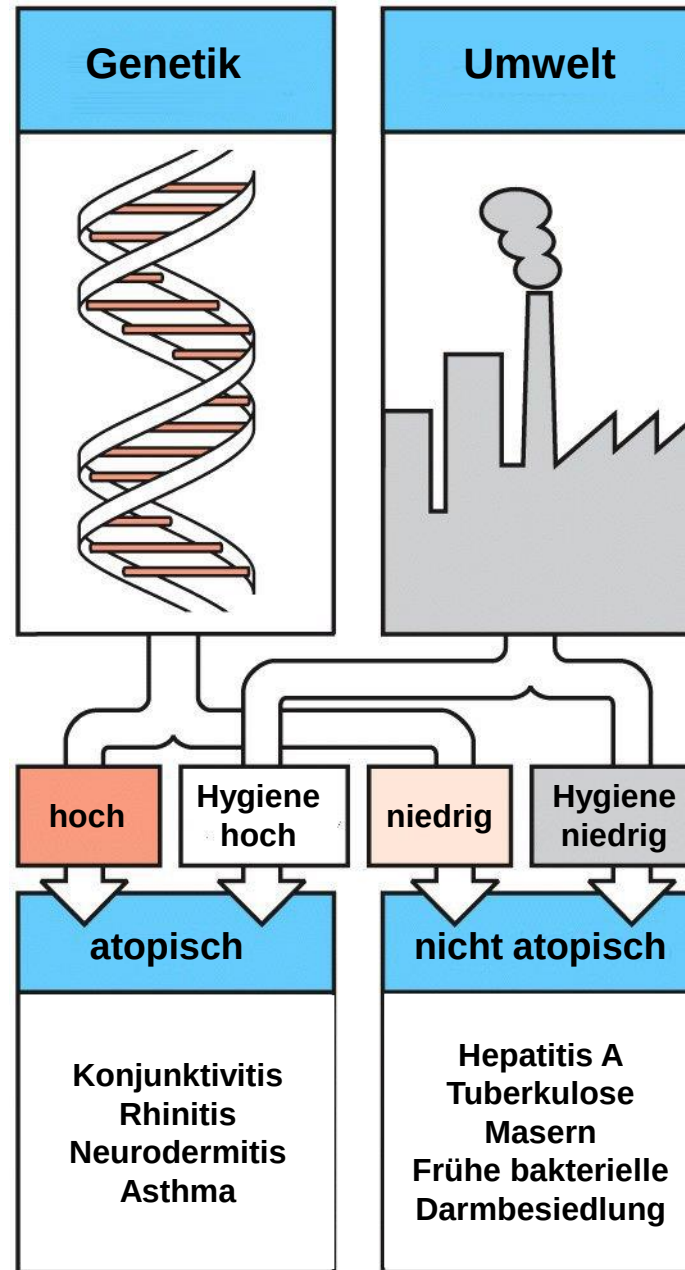


Mastzellen

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

Asthma bronchiale

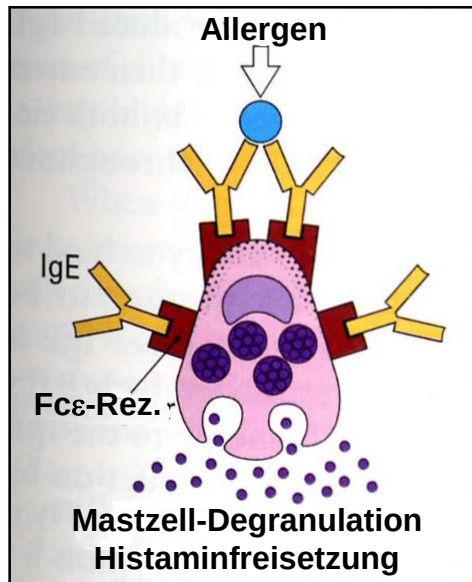
- **IgE-vermittelte Mastzellaktivierung**
- **Bronchusobstruktion**
- **Chronische Entzündungsreaktion**



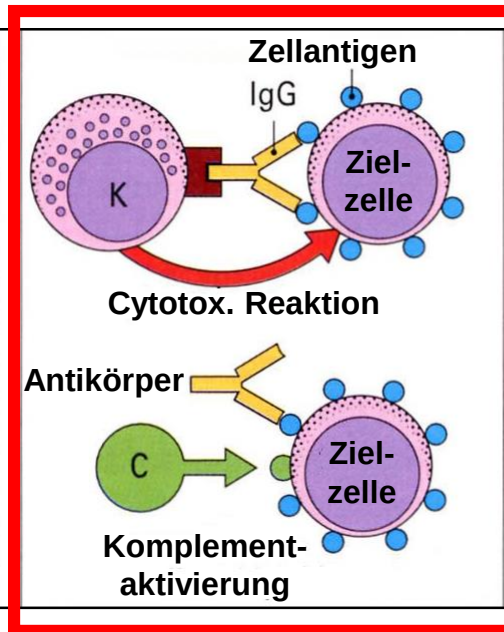
Typ-I-Reaktion

- **IgE-Antikörper vermittelte Immunreaktion**
- **Hohe IgE-Konzentrationen sind hinweisend, aber nicht beweisend für eine Typ-I-Allergie**
- **Aktivierung von Mastzellen**
- **Heuschnupfen, Asthma, atopisches Ekzem, Anaphylaxis, Nahrungsmittelallergie**
- **Genetische Veranlagung und Umwelteinflüsse**

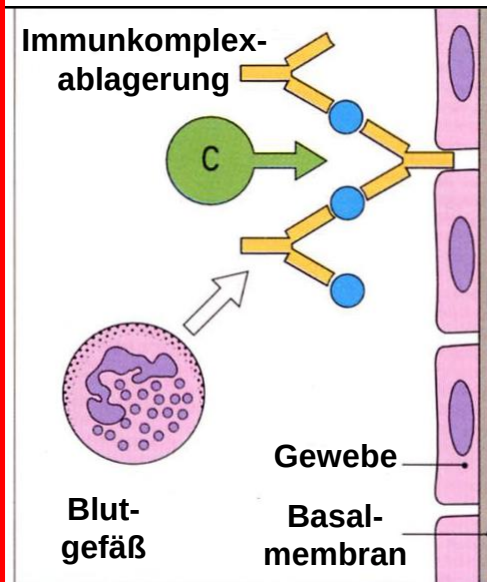
Typ I



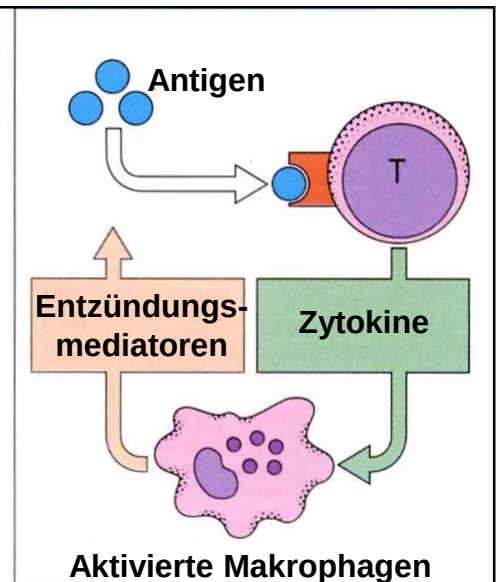
Typ II



Typ III

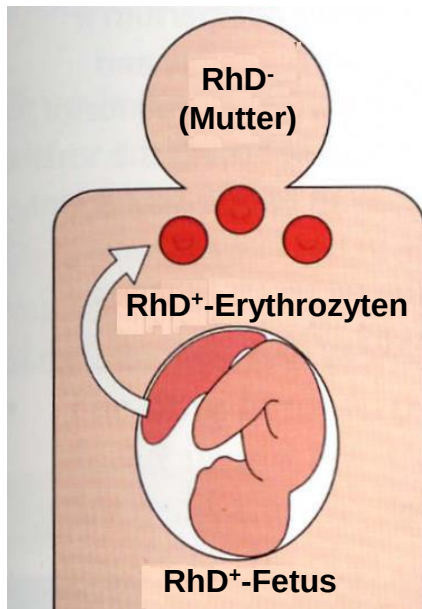


Typ VI

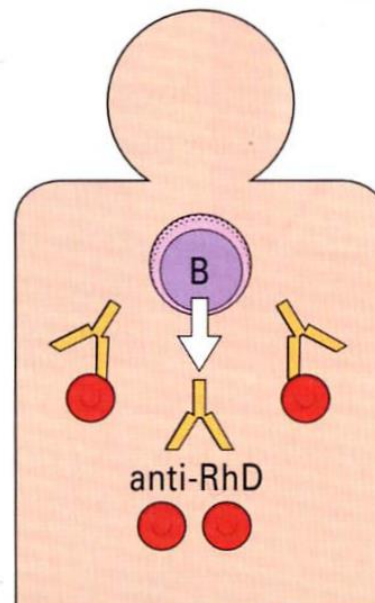


Morbus hämolyticus neonatorum

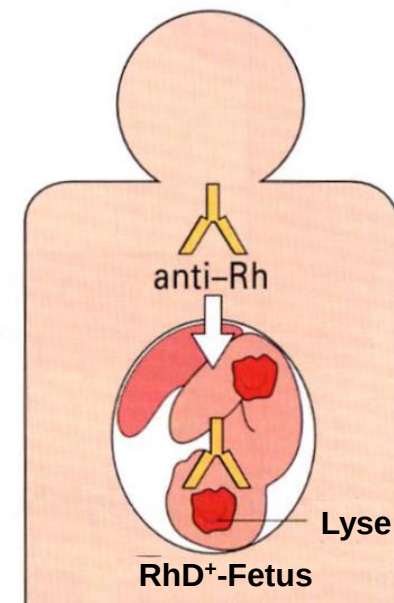
1. Schwangerschaft

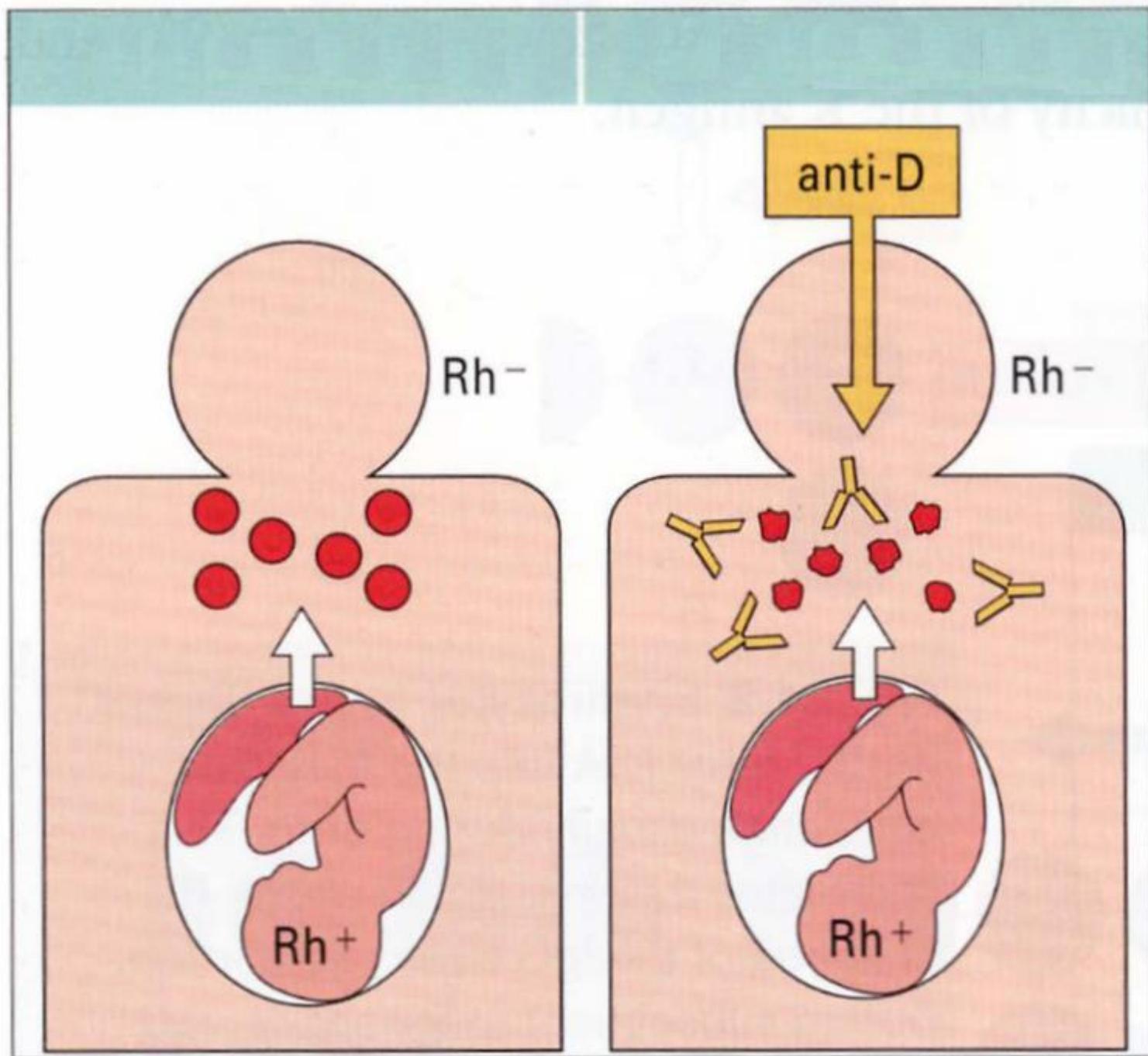


postpartum



2. Schwangerschaft

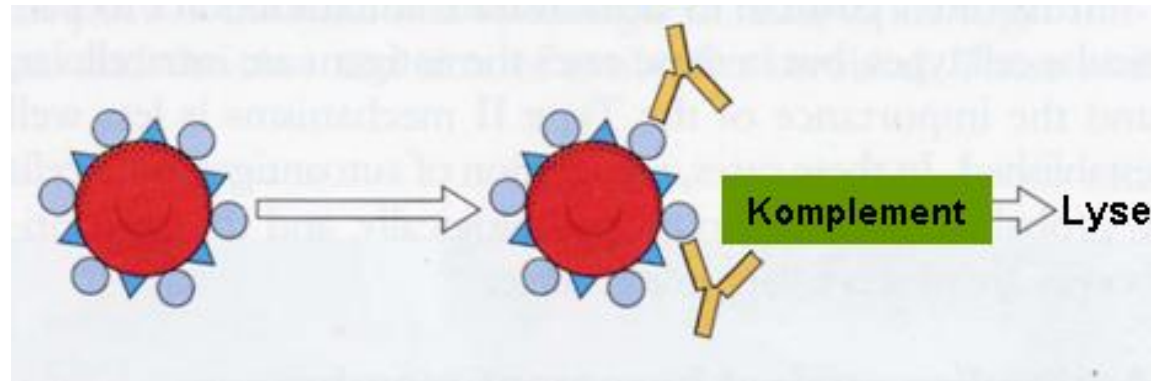




Morbus hämolyticus neonatorum

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

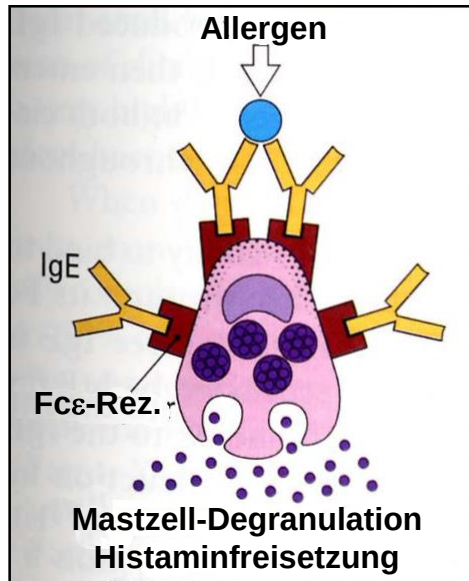
Medikamentenallergie



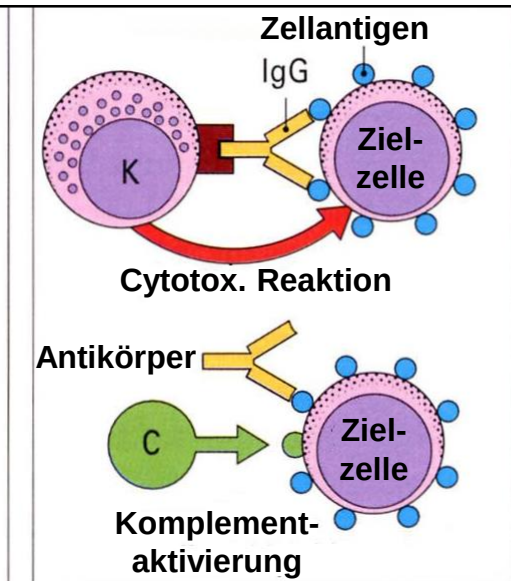
Typ-II-Reaktion

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

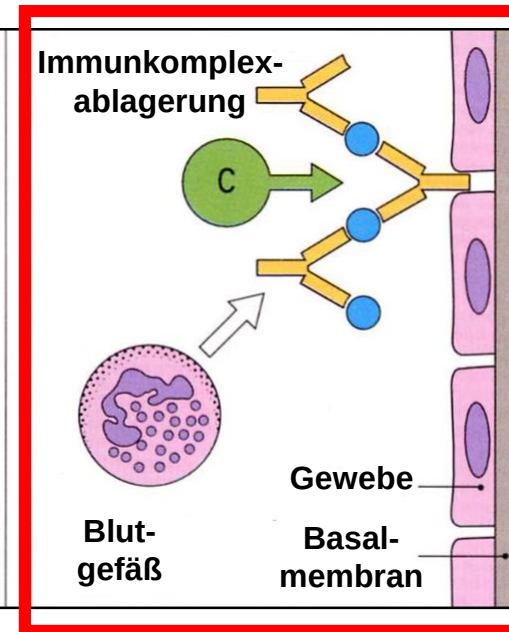
Typ I



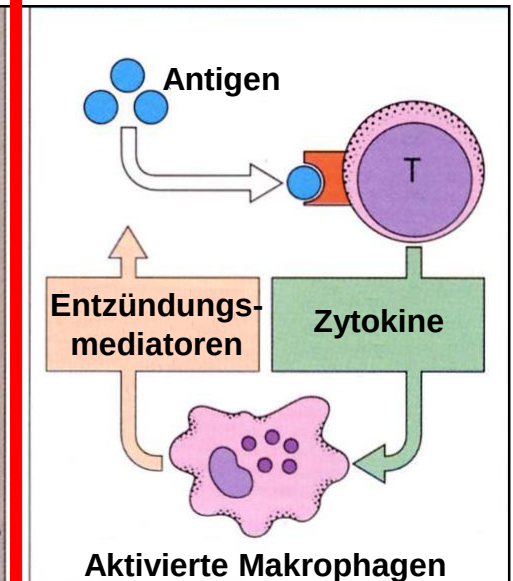
Typ II



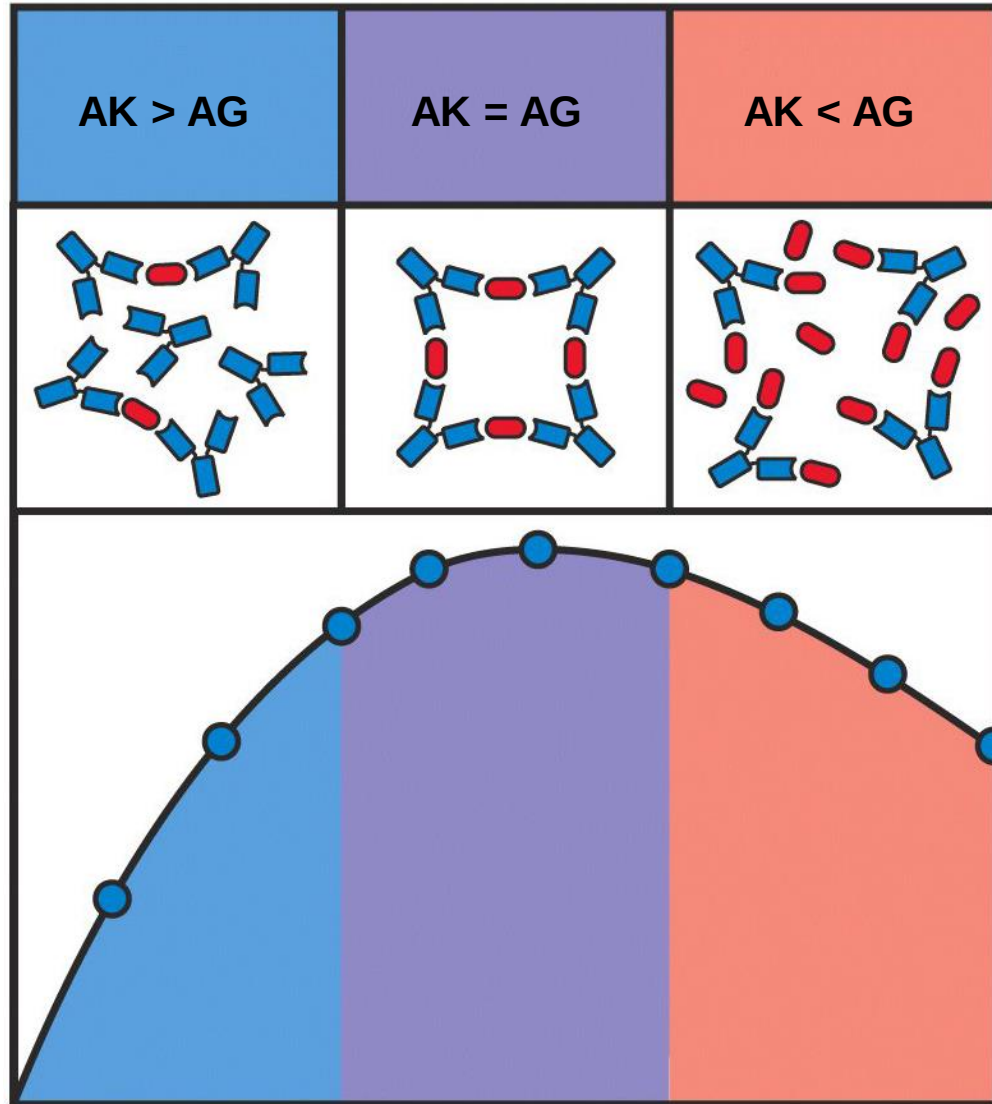
Typ III



Typ VI



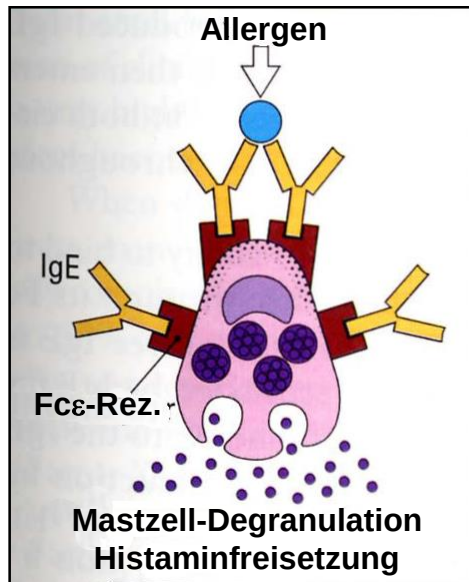
Immunkomplexe



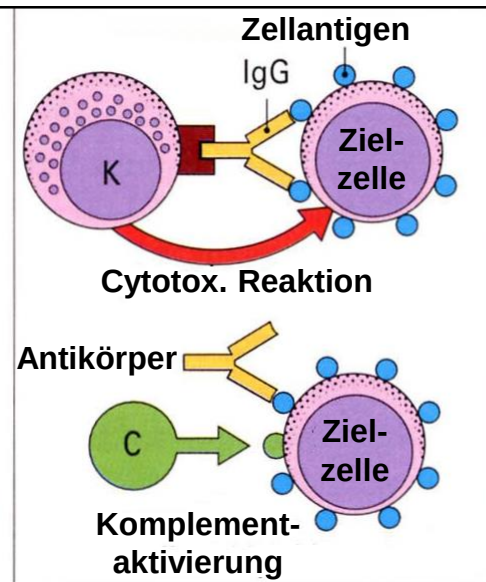
Typ-III-Reaktion

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

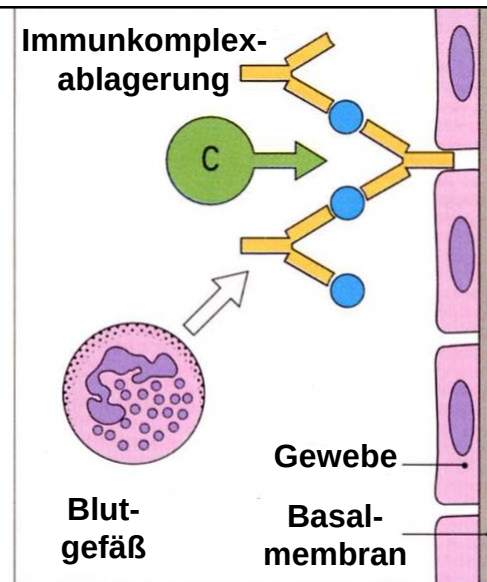
Typ I



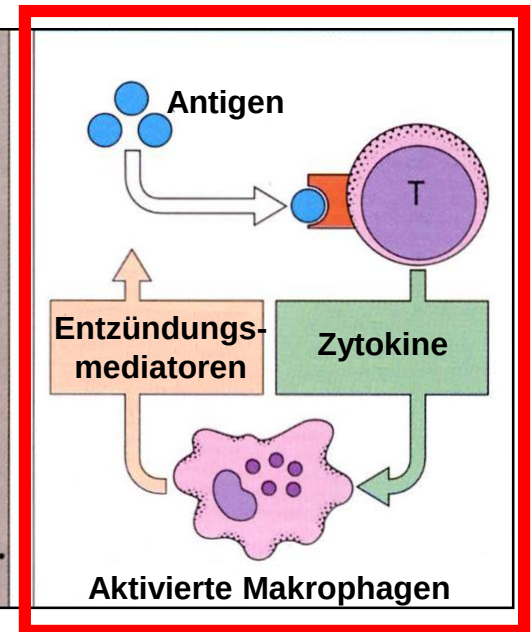
Typ II



Typ III



Typ VI



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

Typ-IV-Reaktion

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

Autoimmunerkrankungen

Pathologische Immunreaktionen

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

Autoimmunerkrankungen

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

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**
- **Myasthenia gravis**

Immunprivilegierte Organe

Gehirn

Auge

Testis

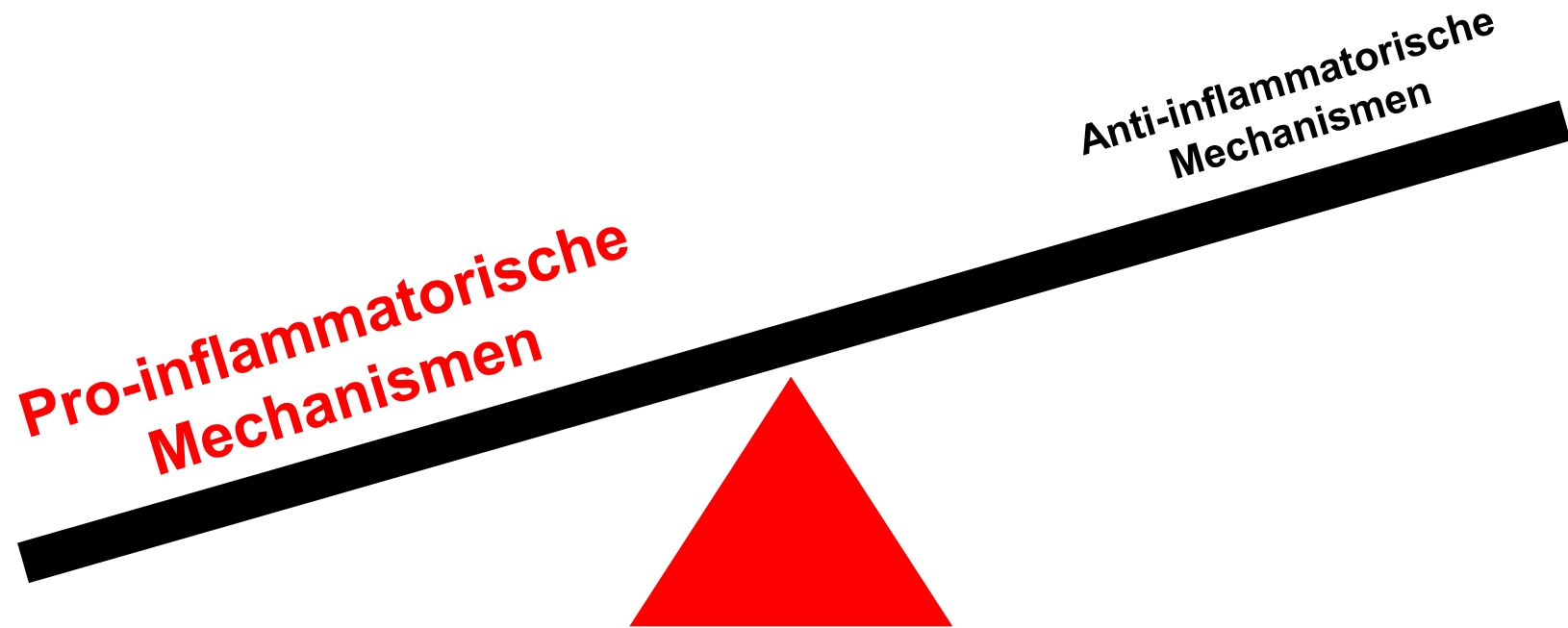
Uterus (Fetus)

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**

**Autoimmunreaktionen sind das Ergebnis einer Fehlregulation
pro- und anti-entzündlicher Regulationsmechanismen**



Rheumatische Arthritis

Comparison of normal and rheumatoid joints

Normal joint

Synovial membrane

Cartilage

Pannus

Neutrophil

Immune complex

Rheumatoid joint

Infiltration of numerous cell types

Lymphocyte

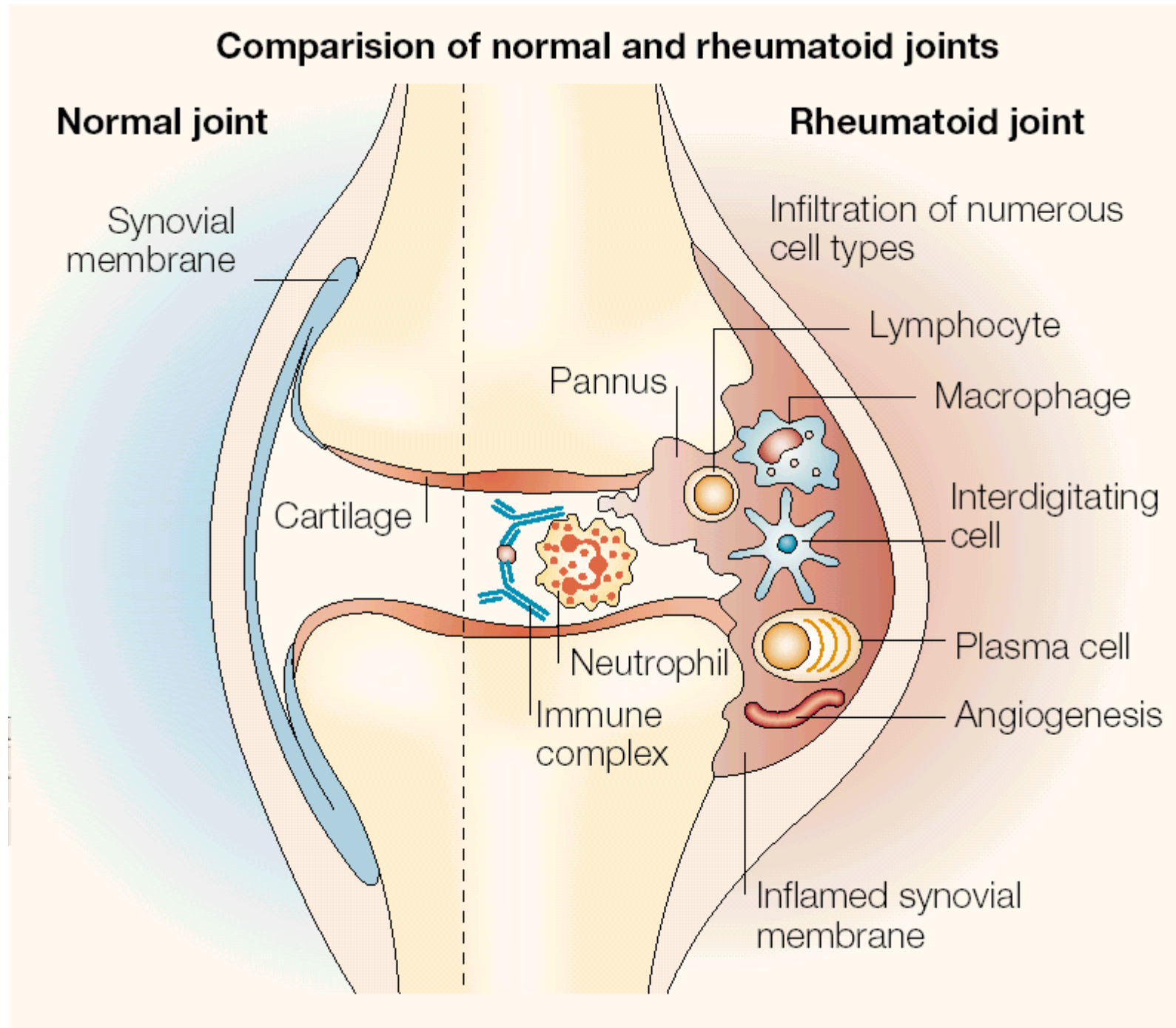
Macrophage

Interdigitating cell

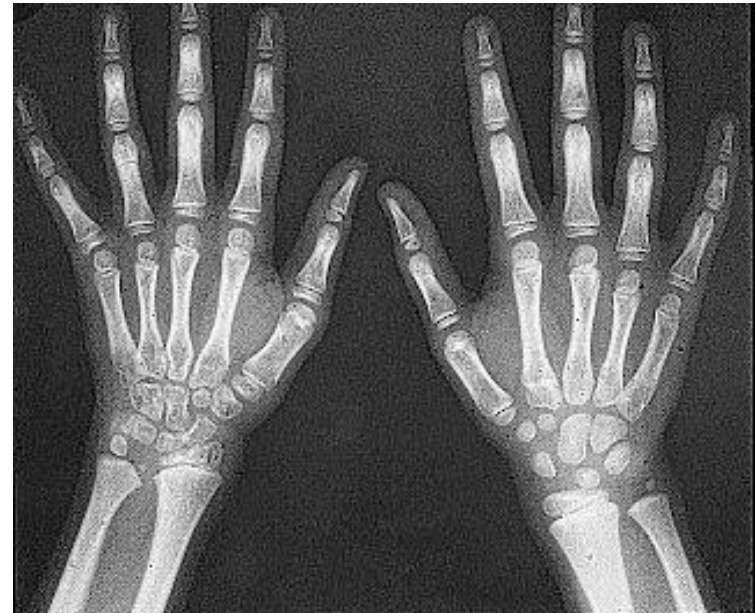
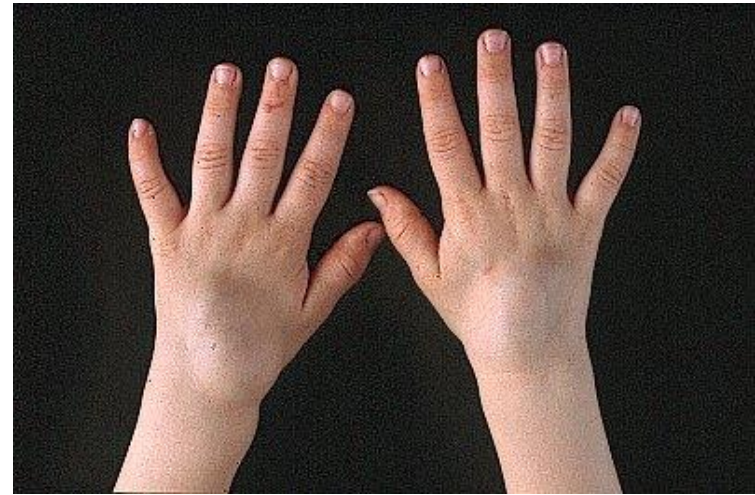
Plasma cell

Angiogenesis

Inflamed synovial membrane



Juvenile idiopathische Arthritis

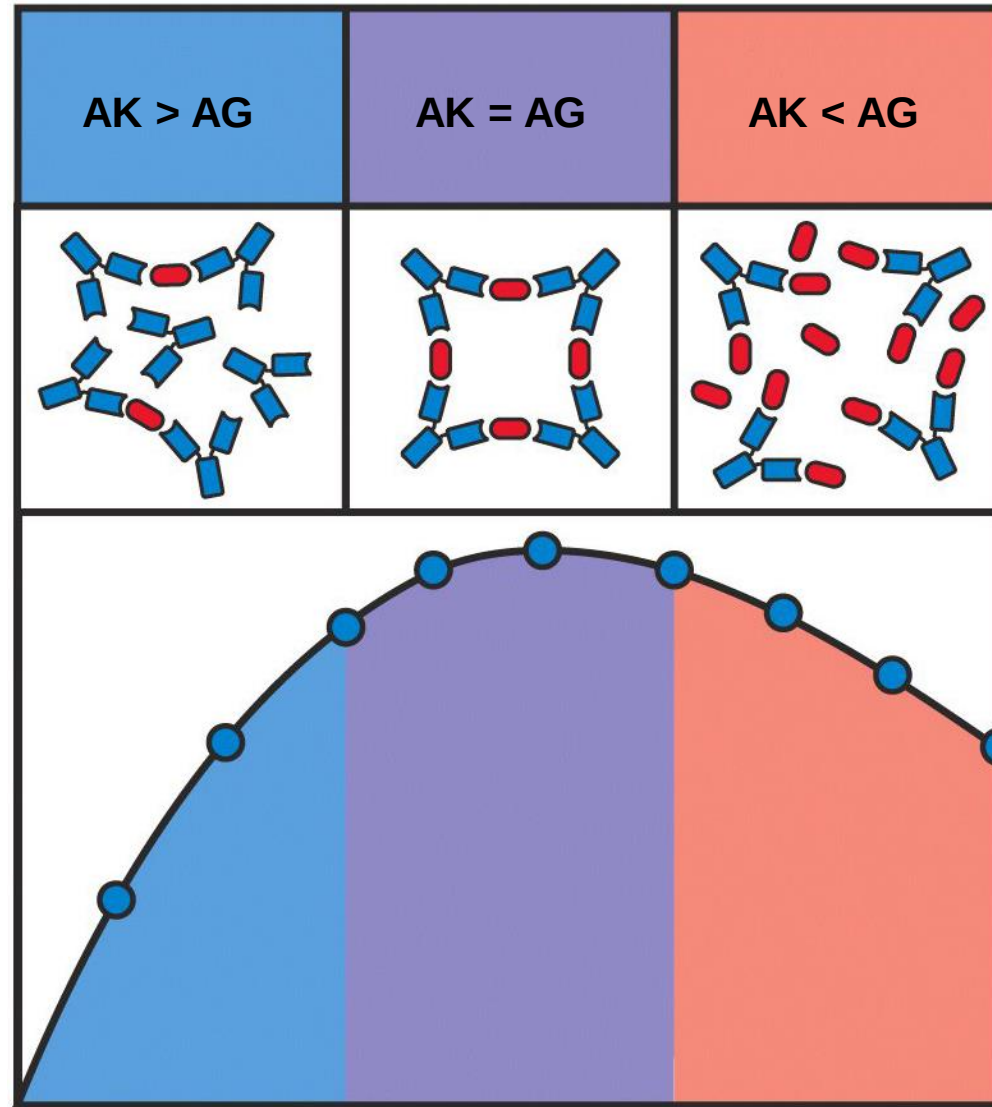


Rheumatoide Arthritis

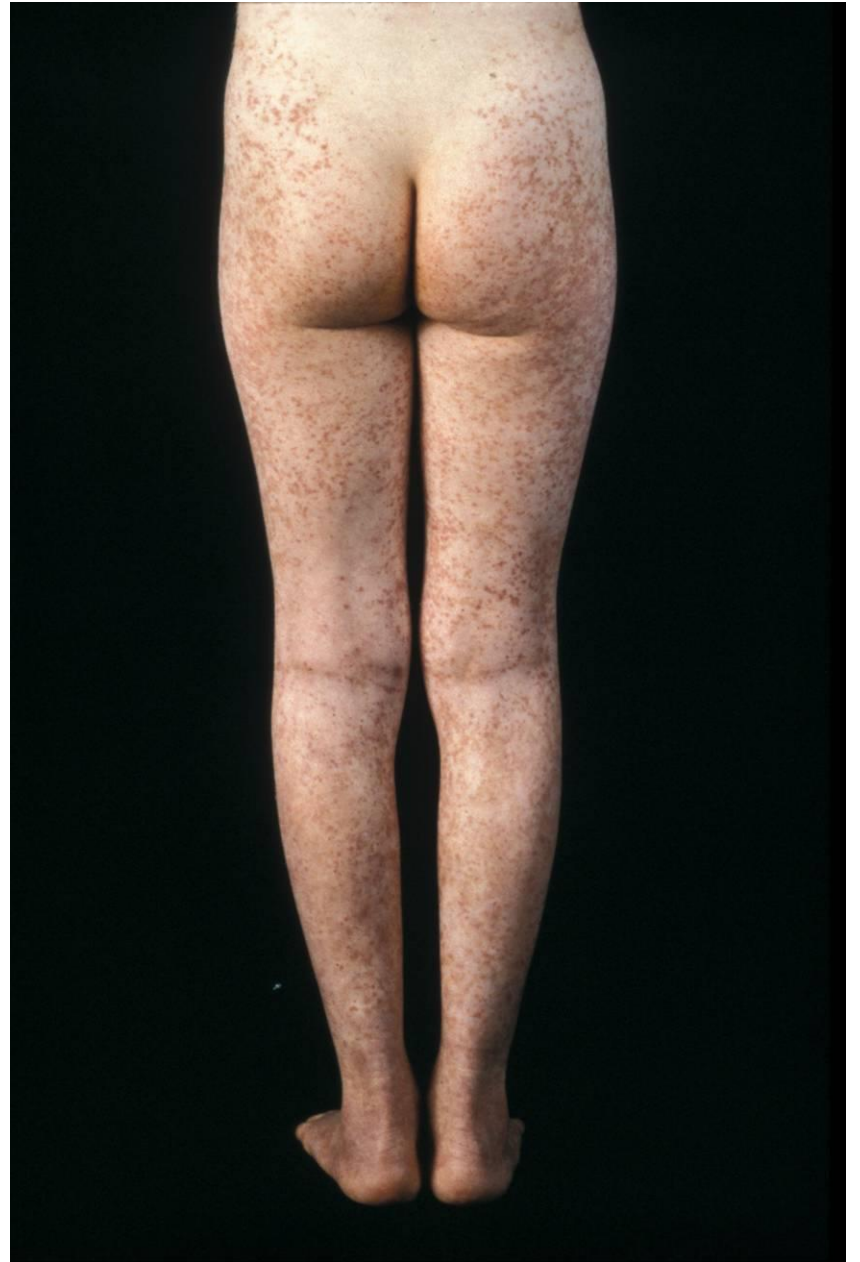
- **Entzündung der Synovia**
- **Kein Autoantigen bekannt**
- **Beteiligung des angeborenen und erworbenen Immunsystems**
- **Invasives und destruktives Wachstum der entzündeten Synovia (Pannus)**

VASKULITIDEN

Immunkomplexe



Purpura Schoenlein-Henoch



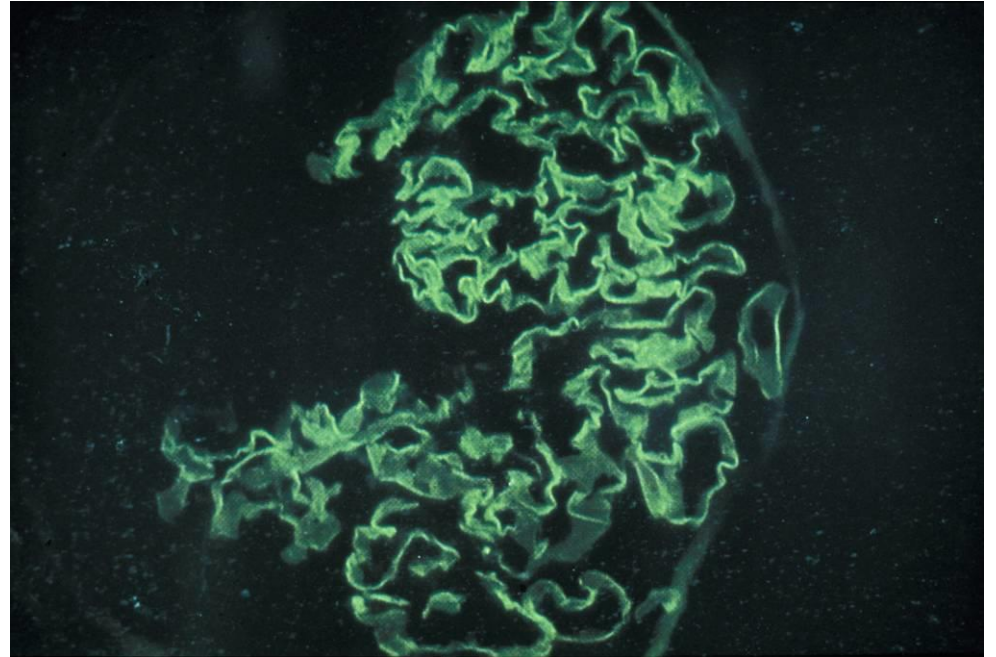
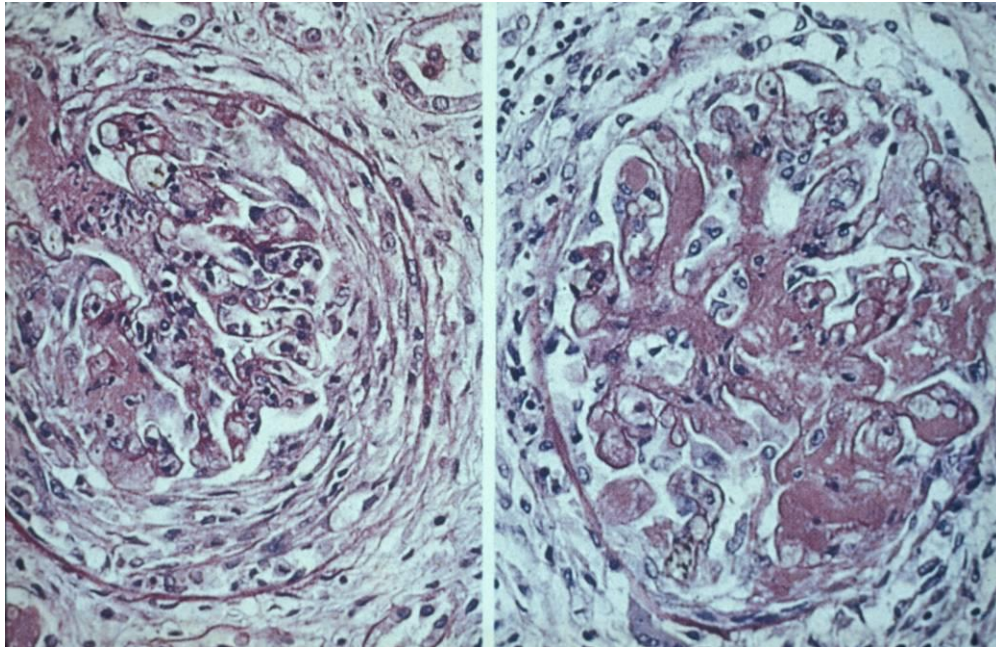
Wegener's Granulomatose

Hautmanifestation



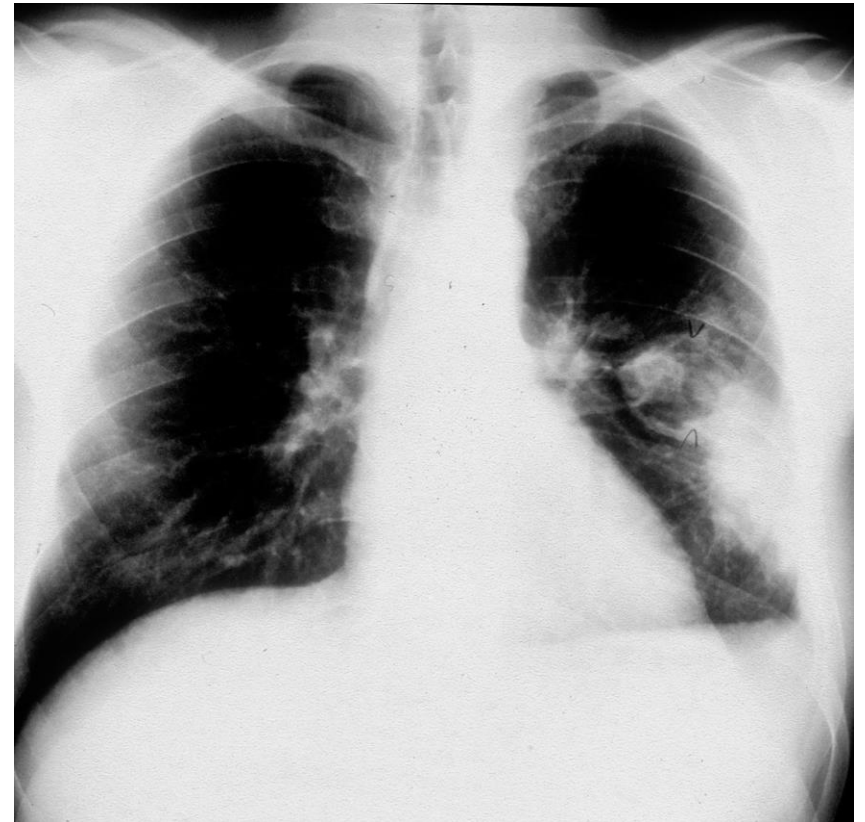
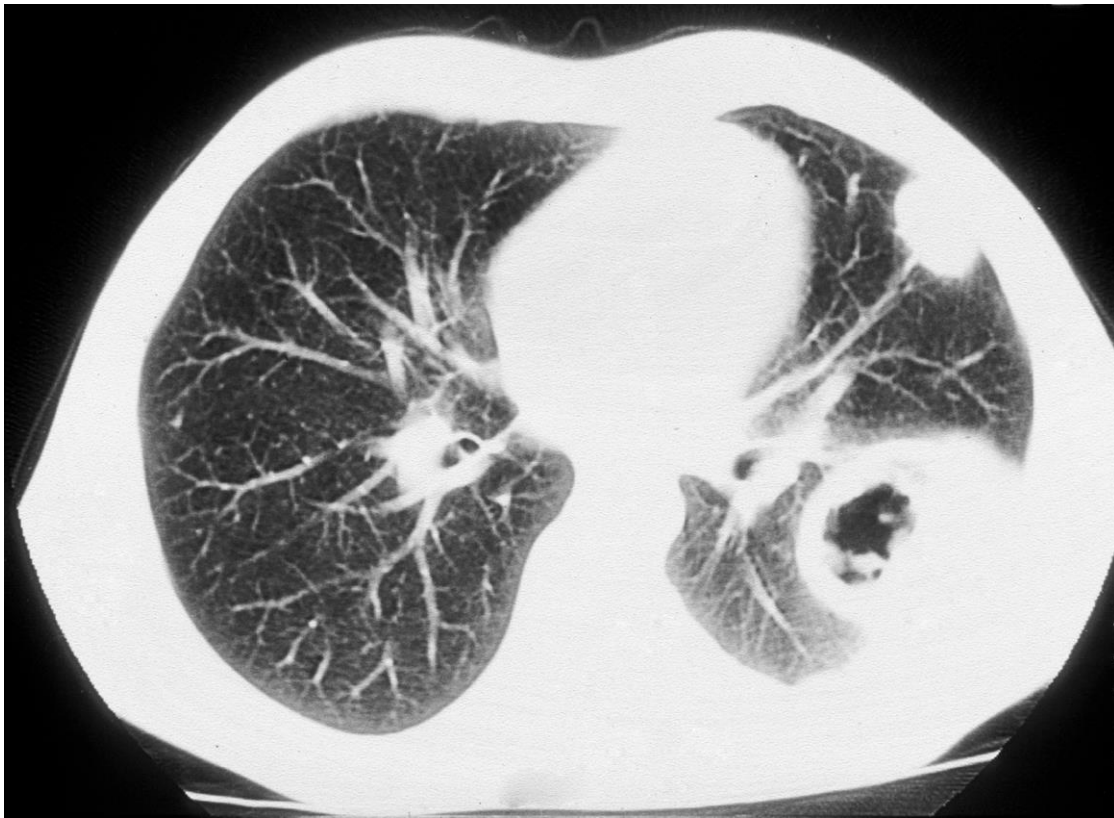
Wegener's Granulomatose

Glomerulonephritis



Wegener's Granulomatose

pulmonale Beteiligung



Vasculitiden

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

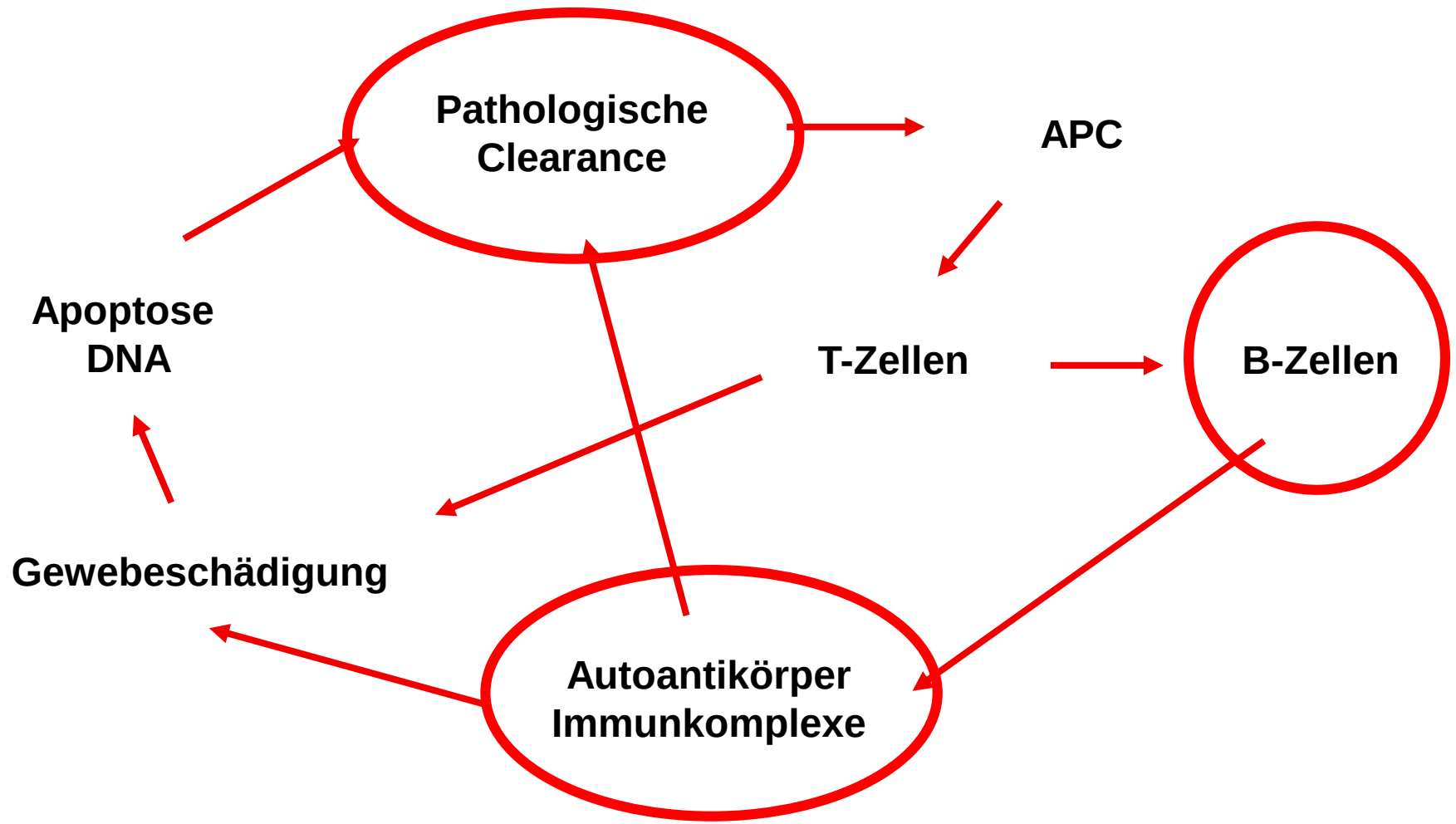
Systemischer Lupus erythematodes (SLE)

SLE: Pathogenese

Umweltfaktoren,
Infekte

Genetische
Prädisposition

Neuro-endokrines
System



Systemischer Lupus erythematodes

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

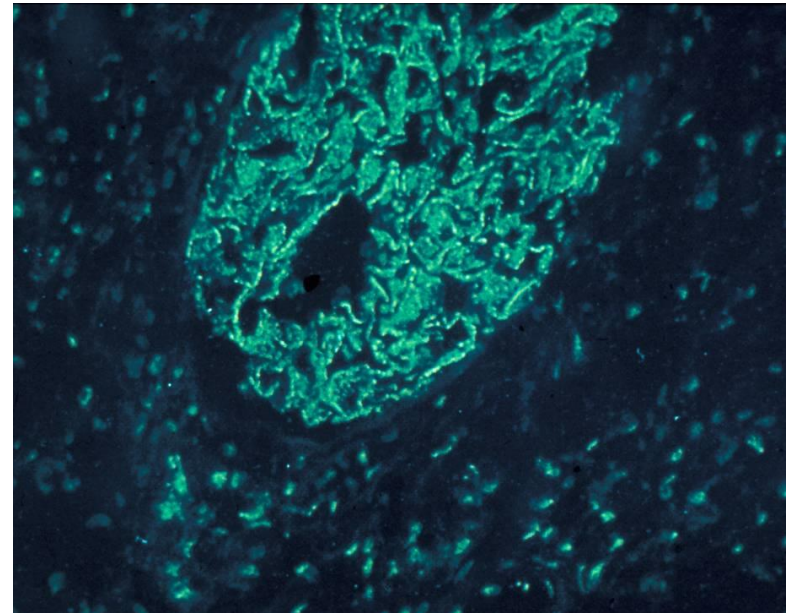
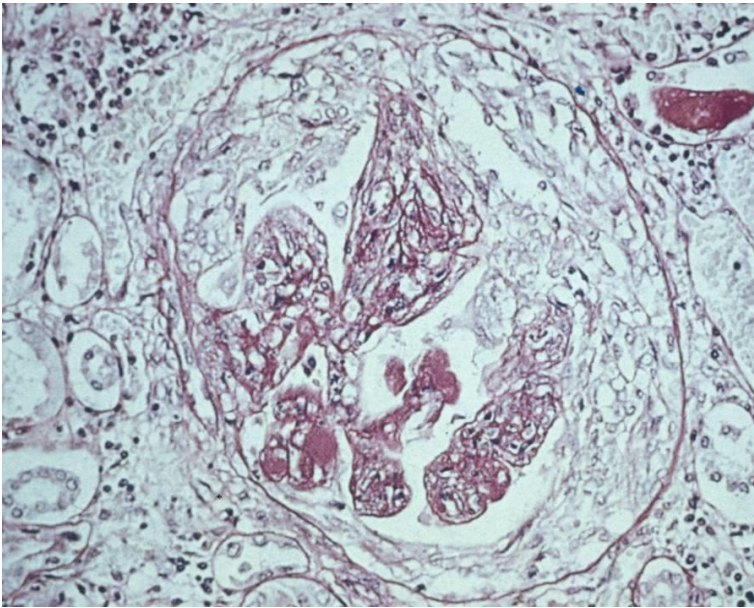
SLE

Hautmanifestationen



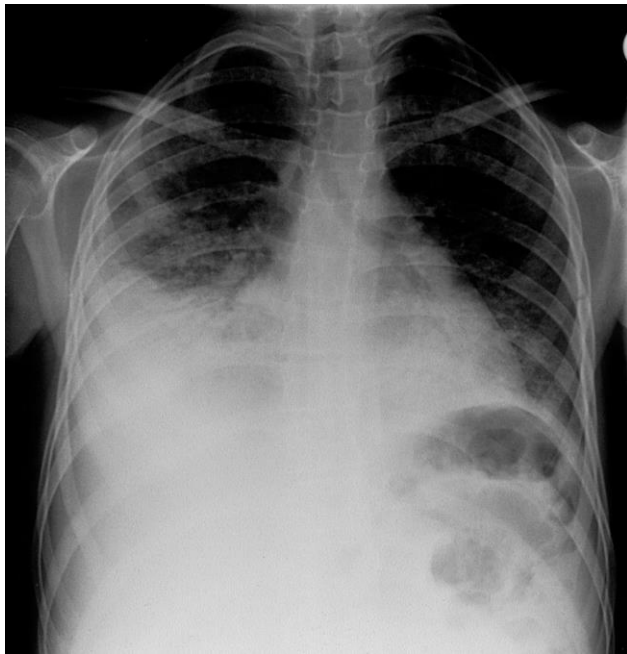
SLE

Nierenbeteiligung

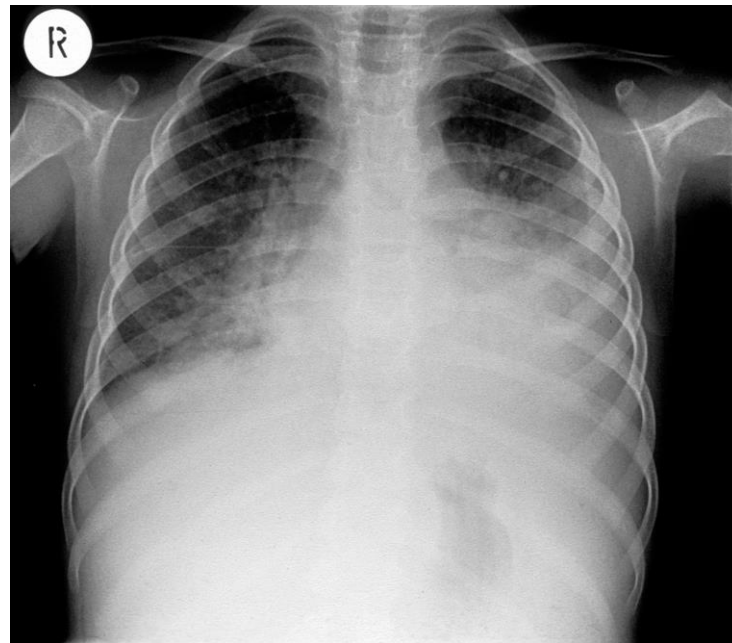


SLE

pulmonale Beteiligung



Blutung



Pneumonitis

Systemischer Lupus erythematodes

- **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**

Immundefekte

Pathologische Immunreaktionen

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

Immundefekte

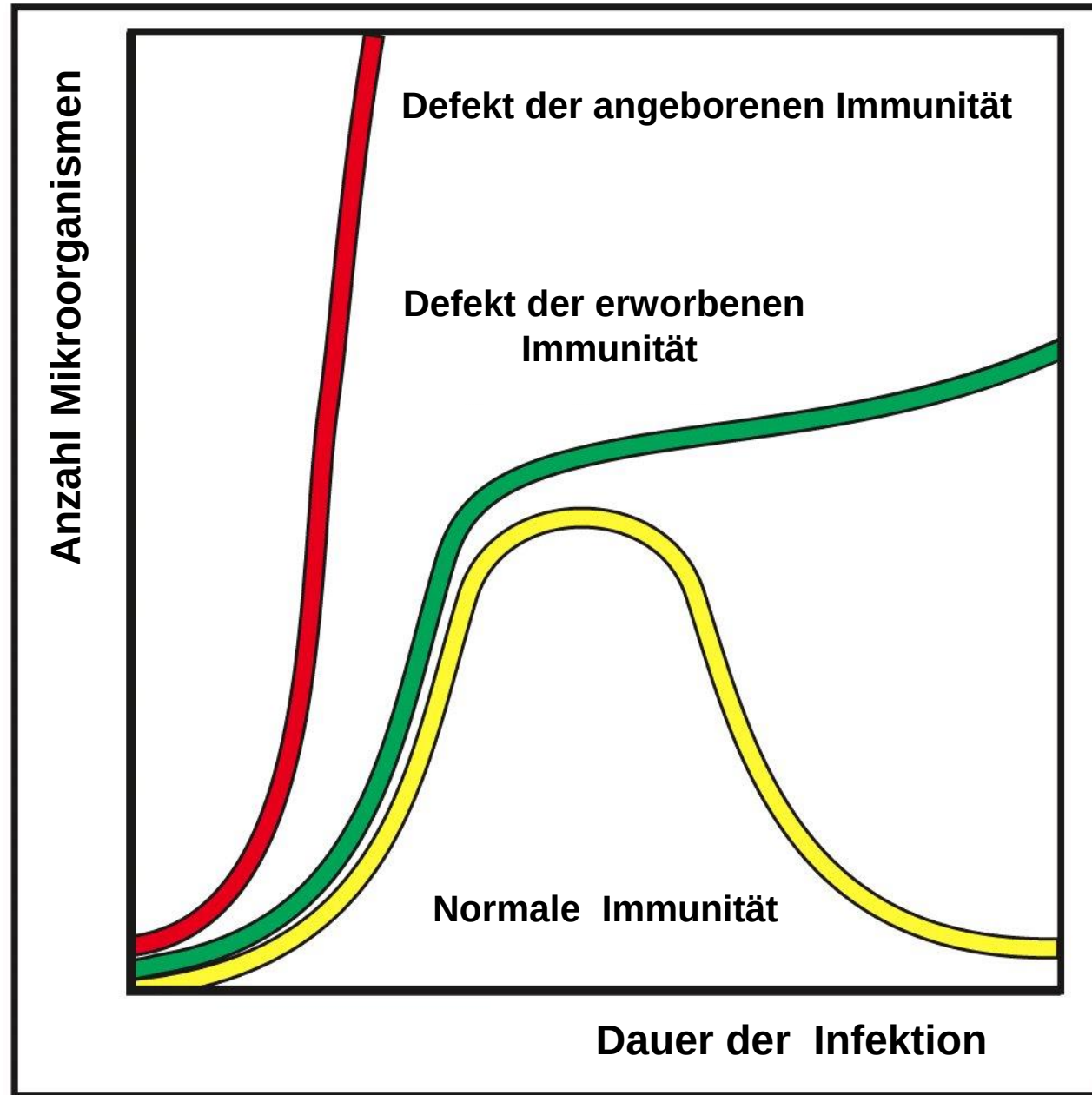
Keine Hinweise auf einen Immundefekt sind:

- 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
- Impfkomplicationen 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**

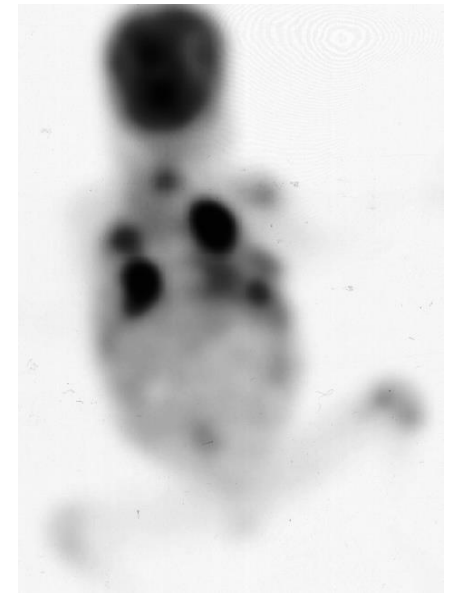
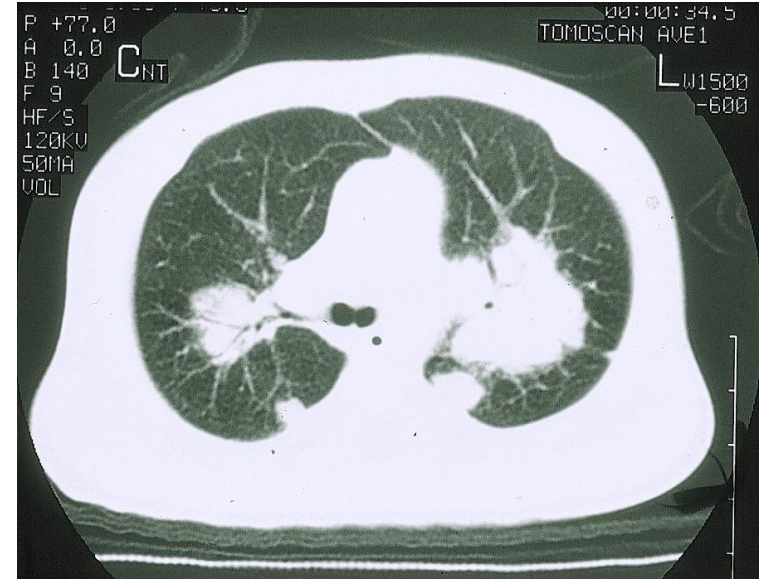
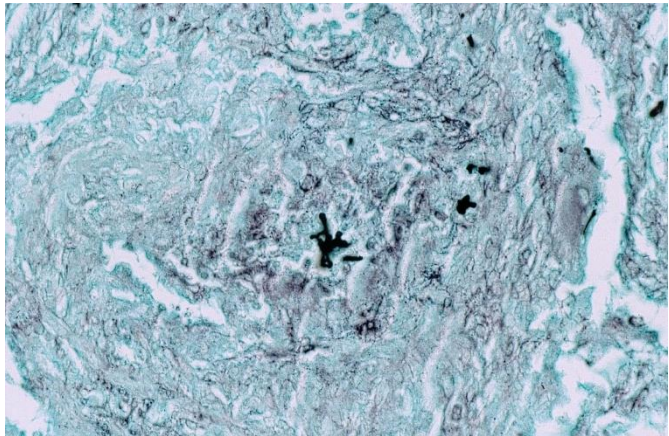
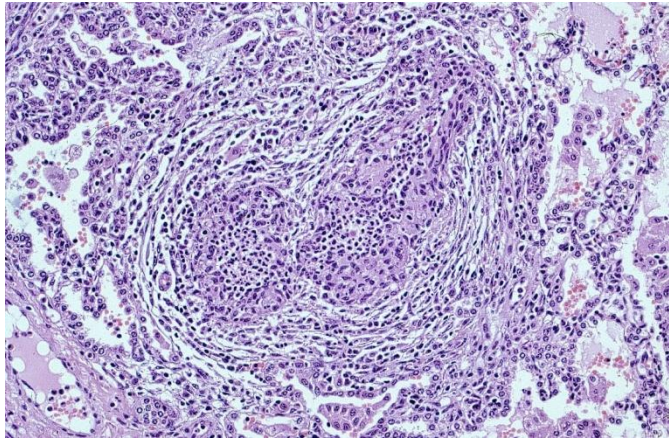
NADPH-OXIDASE

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

Septische Granulomatose: Klinik



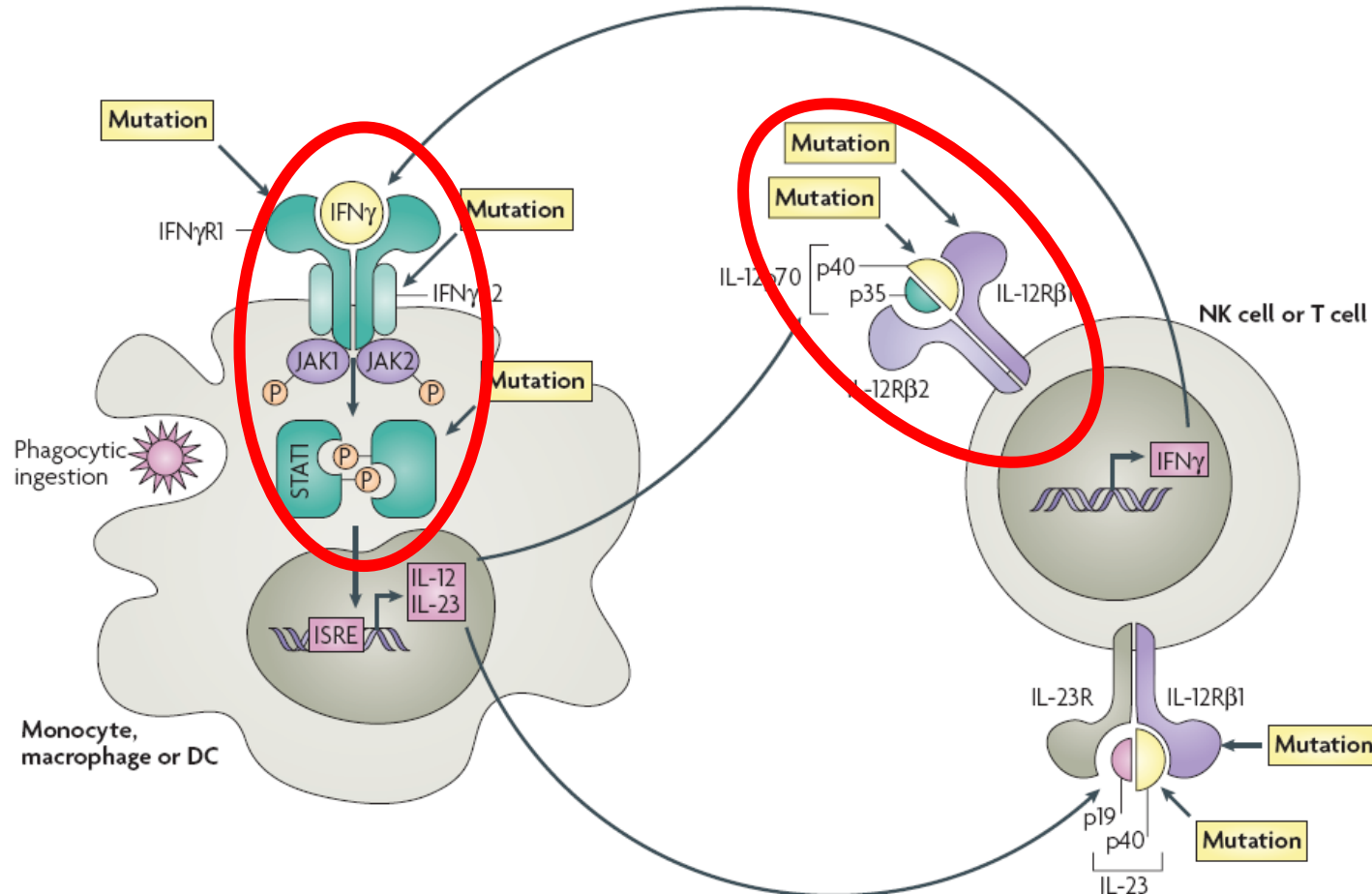
Septische Granulomatose: Aspergillose



Septische Granulomatose: Klinik

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

IFN- γ - und IL12-Defekte

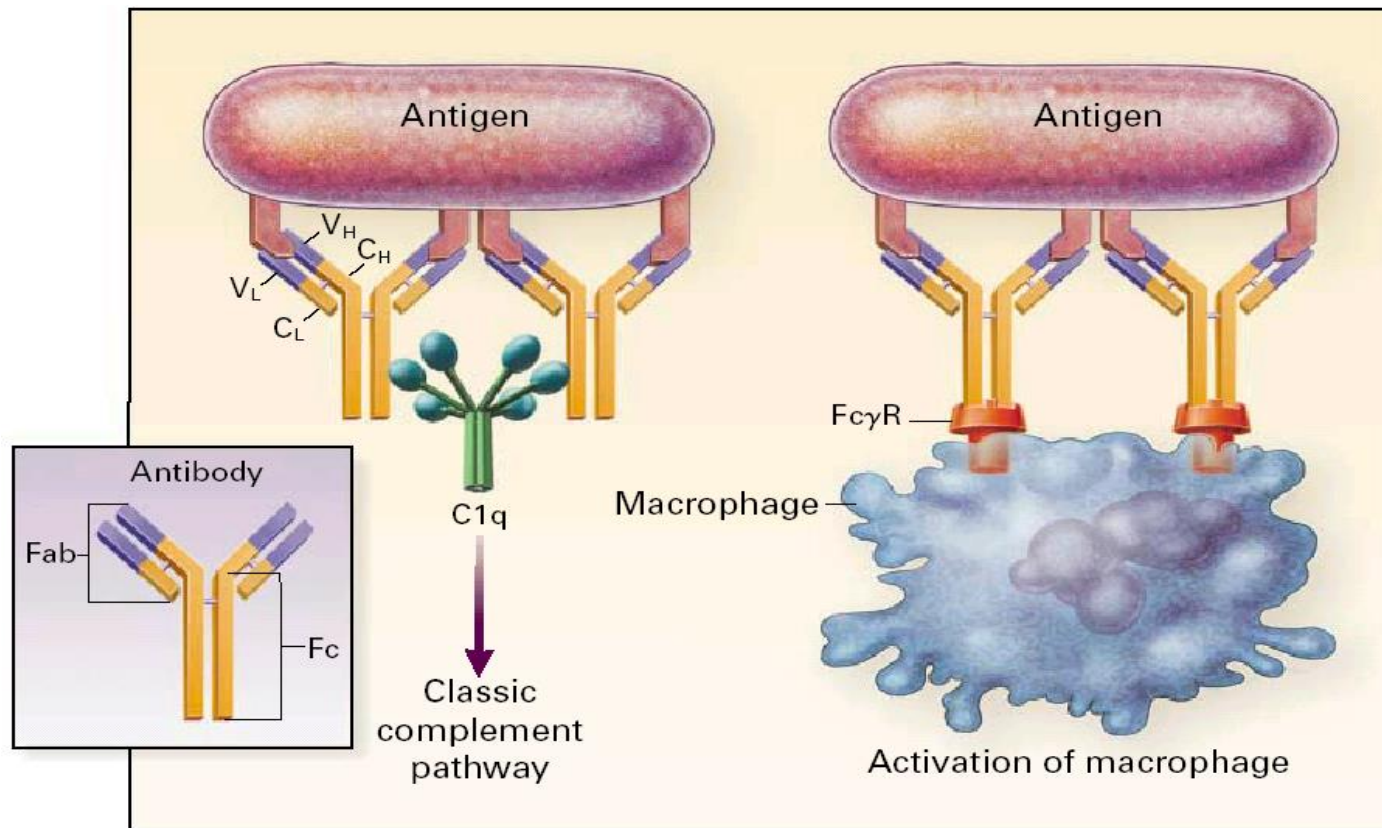


- Fehlende Aktivierung von Makrophagen
- Infektionen mit Mykobakterien

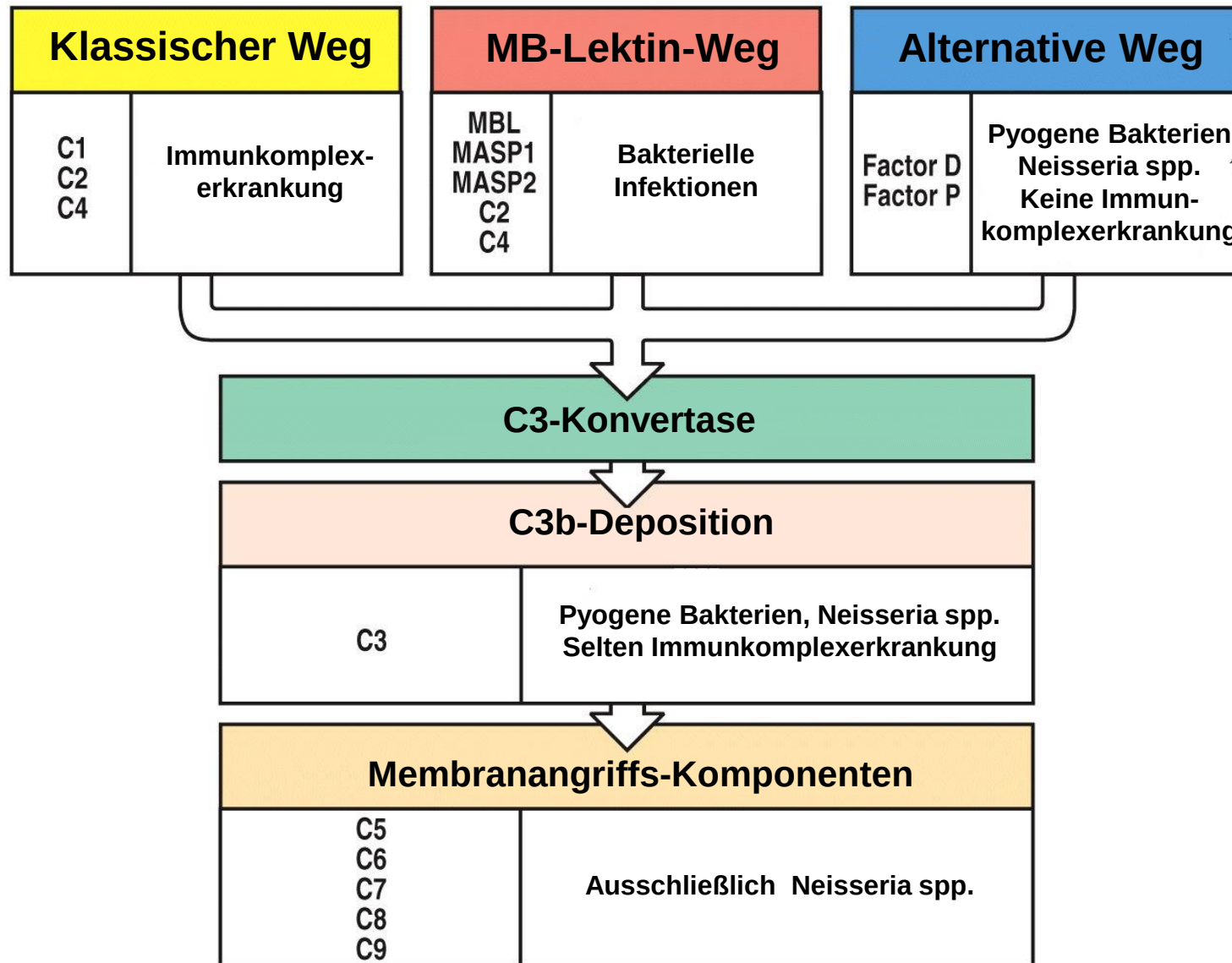
Phagozytendefekte: Therapie

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

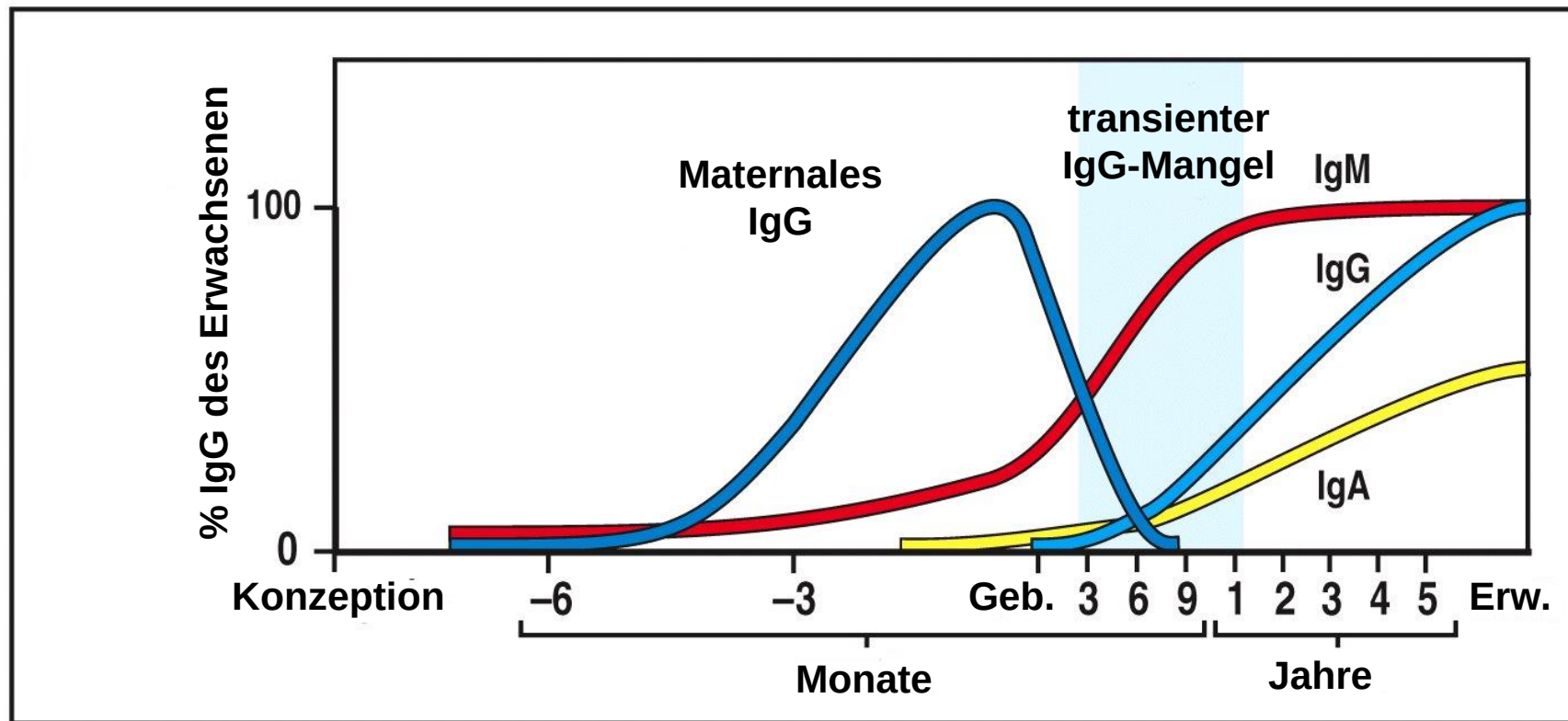
B-Zellen und Antikörperfunktionen



Komplementdefekte



Transiente Hypogammaglobulinaemie im Säuglingsalter



Bronchiektasen bei B-Zell-Defekt



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)

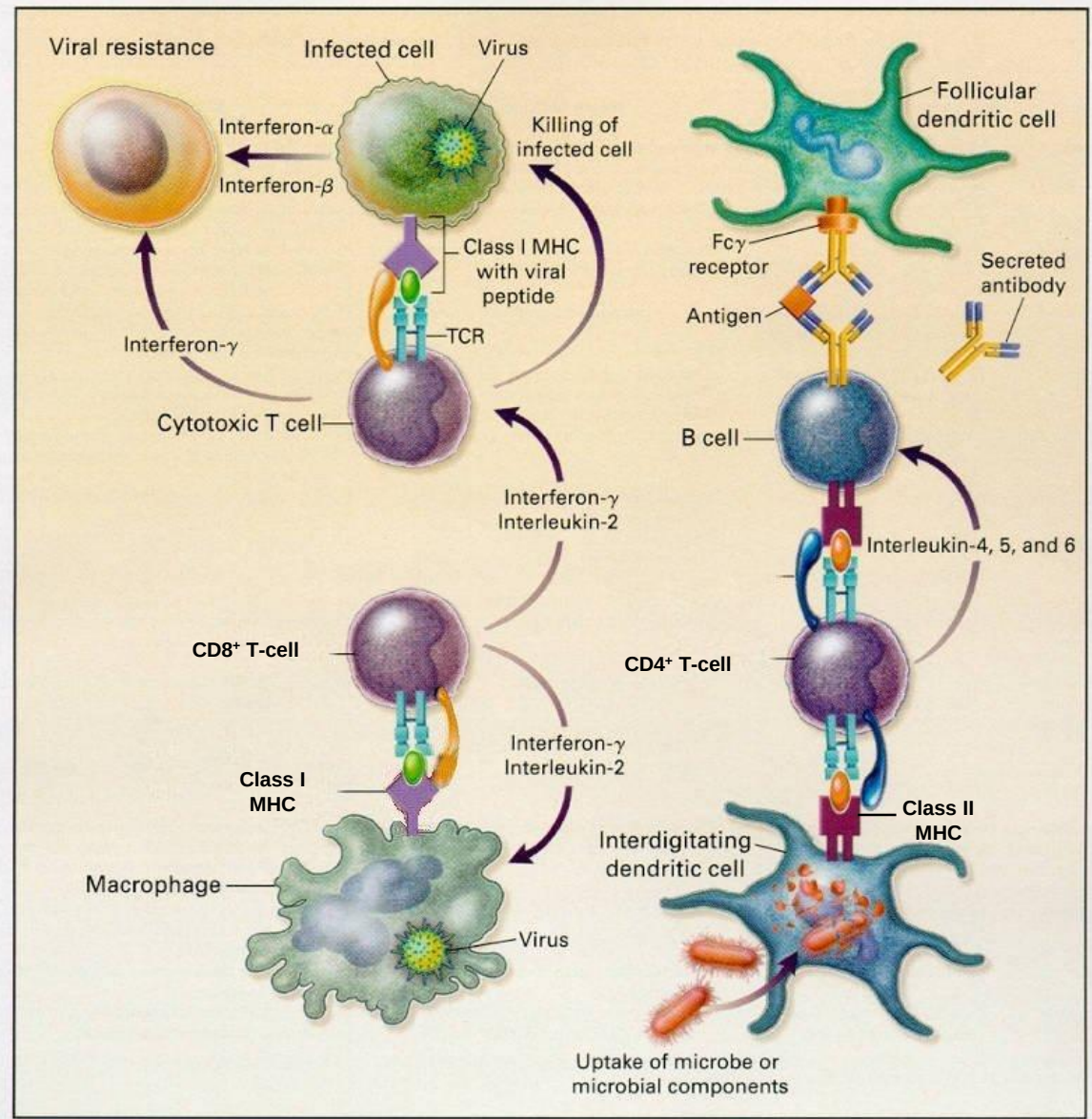
Autoimmunerkrankungen

B-Zell-Defekte: Klassifikation

- **Transiente Hypogammaglobulinaemie im Säuglingsalter (physiologisch, nicht pathologisch)**
- **X-chromosomale Hypogammaglobulinaemie**
- **Hyper-IgM-Syndrom**
- **CVID („common variable immunodeficiency“)**
- **Ig-Subklassendefekte**
- **Sekundäre Erkrankungen (Infekte, Medikamente)**

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)

(Lymphozytendefekte können nach dem Vorhandensein und Fehlen bestimmter Leukozyten klassifiziert werden)

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: Klinik



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=Akutphaseprotein)**
- **Immunglobulinkonzentrationen, Komplement**
- **Impftiter, erregerspezifische Antikörper**
- **Lymphozytensubpopulationen, NK-Zellen**
- **Leukozytenfunktionen (z. B. ‚respiratory burst‘, Lymphozytenproliferation)**

Impfungen

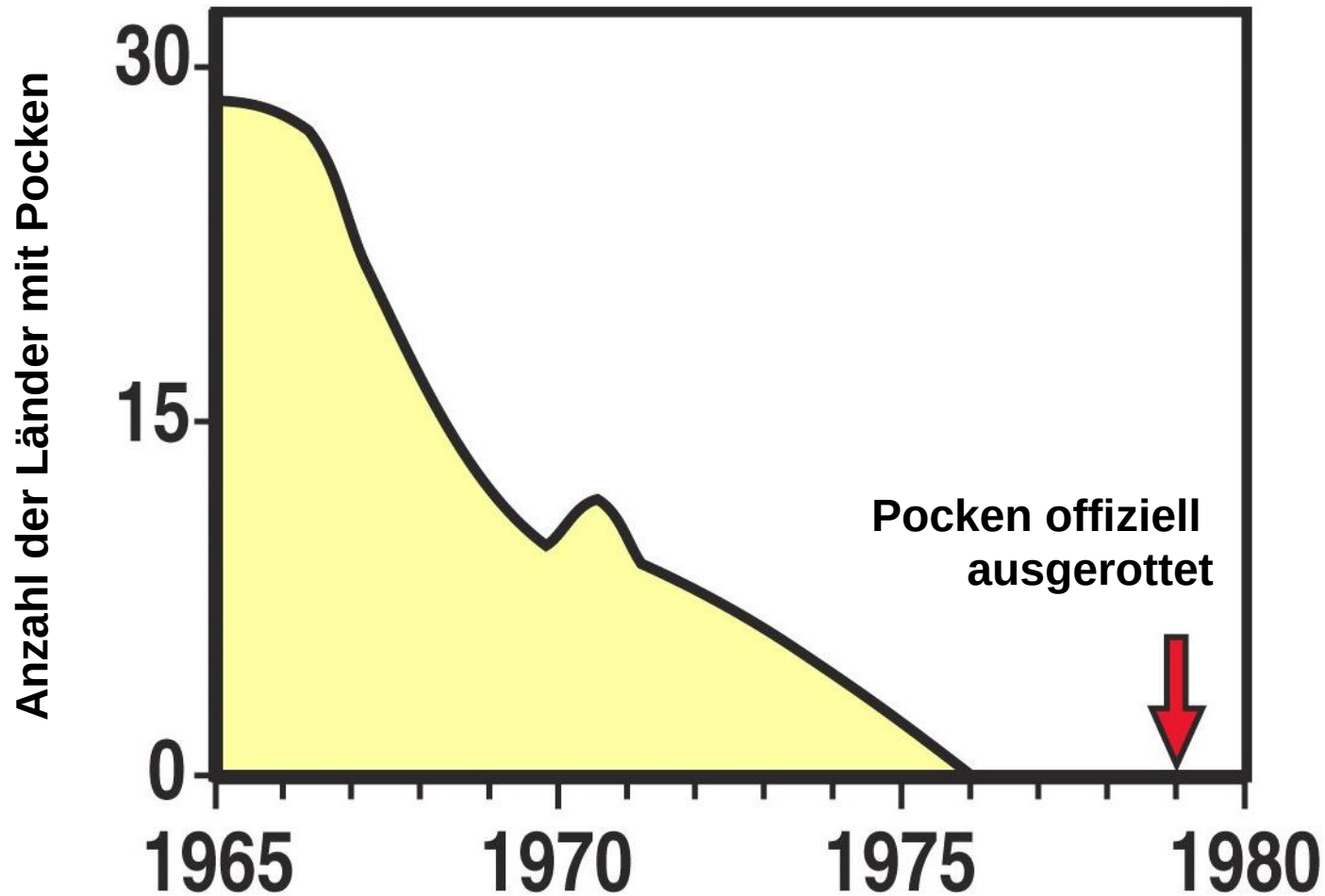
1. Impfung - Pockenschutzimpfung Jenner 1796



Geschichte der Impfungen

- **Mary Wortley Montagu (1689-1762)** englische Schriftstellerin, lernte in der Türkei Pockenimpfungen kennen und propagierte dies in Europa.
- **Jan Ingenhousz (1730-1799)** holländischer Arzt, impfte mit Serum von Patienten, die an einer ‚leichten‘ Form der Pocken erkrankt waren.
- Im 18. Jahrhundert erkannte u. a. **Edward Jenner (1749-1823)** im Jahre 1796, dass an Kuhpocken (*Orthopoxvirus vaccinia*) erkrankte Menschen immun gegen Pocken sind. Jenner führte die ersten systematischen Untersuchungen zu Impfungen mit Kuhpocken durch.
- **Peter Plett (1766-1823)** Hauslehrer, impfte schon 1791 drei Kinder mit Kuhpocken.

Impferfolg der Pockenschutzimpfung



Formen der Immunisierung

- **Aktive Immunisierung**

Immunisiert wird mit einem Antigen. Die Immunisierung erfordert einen aktiven Prozess des Immunsystems (Antigenaufnahme, Prozessierung, Präsentation , Erkennung durch das adaptive Immunsystem)

- **Passive Immunisierung**

Es werden ausschließlich Antikörper übertragen

Aktive Immunisierung

- **Aktive Impfung**

Immunisiert wird mit einem Antigen. Die Immunisierung erfordert einen aktiven Prozess des Immunsystems (Antigenaufnahme, Prozessierung, Präsentation , Erkennung durch das adaptive Immunsystem)

- **Lang anhaltender Schutz (z. T. lebenslang)**
- **Erfordert funktionsfähiges Immunsystem**
- **Wirkung nicht sofort vorhanden**

Impfstoffe aktive Immunisierung

1. **Totimpfstoffe**
inaktivierte, abgetötete Erreger
2. **einzelne Erregerbestandteile**
Antigene, Toxoide (= entgiftete Toxine)
3. **Konjugate**
veränderte Erregerbestandteile mit verstärkter Antigenität (v.a.für Polysaccharide)
4. **Lebendimpfstoffe**
abgeschwächte Erreger, die eine abgeschwächte Erkrankung oder eine Scheininfection auslösen

Passive Immunisierung

- **Es werden ausschließlich Antikörper übertragen**
- **Nur vorübergehender Schutz (Halbwertszeit der Antikörper)**
- **Erfordert kein funktionsfähiges Immunsystem**
- **Wirkung tritt sofort ein**
- **Erregerübertragung bei Präparaten von humanen Spendern**
- **Gefahr der allergischen Reaktion bei Fremdseren**

Passive Immunisierung

Krankheit

Botulismus

Cytomegalie

Diphtherie

Hepatitis A

Hepatitis B

Masern

Tollwut

Schlangenbisse

Tetanus

Pocken

Windpocken

Produkt

Polyvalentes Antitoxin

CMV-Immunglobulin

Diphtherie-Antitoxin

Hepatitis-A-Immunglobulin

Hepatitis-B-Immunglobulin

Masern-Immunglobulin

Tollwut-Immunglobulin

z. B. Klapperschlange, Korallenschlange

Tetanus-Immunglobulin

Pocken-Immunglobulin

VZV-Immunglobulin

Anforderungen an Impfstoffe

1. **sicherer Schutz vor Erkrankung**
2. **Schutz bereits nach möglichst wenigen Impfungen**
3. **anhaltender Schutz**
4. **wenige Impfversager**
5. **möglichst wenige Nebenwirkungen:**

Nebenwirkung der Impfung <<< Symptome der Erkrankung

Häufige Ansichten und Fragen zu Impfungen

Müssen Kinder Kinderkrankheiten durchmachen, damit sie sich normal entwickeln?

Kinder entwickeln sich nicht besser, wenn sie häufiger krank sind. Im Gegenteil, Kinder mit häufigen und/ oder schweren Erkrankungen entwickeln sich eindeutig schlechter.

„Kinderkrankheiten“ sind nicht harmlos, sondern können zu schweren Krankheitskomplikationen, zu bleibenden Schäden und sogar zum Tod führen.

Häufige Ansichten und Fragen zu Impfungen

Es sind schon Kinder an Impfungen gestorben oder haben schwere Schäden erlitten

Dies traf für früher verwendete Impfstoffe (z. B. Pocken, frühere Keuchustenimpfung) z. T. zu.

Für die heute von der **Ständigen Impfkommission** (STIKO) empfohlenen Impfungen trifft diese Feststellung nicht mehr zu.

Die Nebenwirkungen der heute verwendeten Impfstoffe sind unvergleichlich viel geringer als die Gefahren der adressierten Krankheiten.

Diphtherie



Source : Center for Disease Control and Prevention/National Immunization Program/Barbara Rice

Komplikationen bei Diphtherie

Obstruktion des Respirationstraktes.

Myokarditis.

Polyneuritis.

selten Nierenversagen, Enzephalitis, Hirninfarkt, Lungenembolie und Endokarditis.

Tod durch Atemwegsobstruktion oder Herzversagen. Letalität bei 5–10%, bei suboptimaler medizinischer Versorgung bis zu 25%.

Diphtherie

1884 entdeckt Friedrich Löffler den Erreger der Diphtherie (*Corynebacterium diphtheriae*).

Von 1881 bis 1886 starben in Preußen jährlich durchschnittlich 25 000 Säuglinge und Kleinkinder an der Diphtherie. Die Diphtherie war die häufigste Todesursache im Alter von 3-5 Jahren.

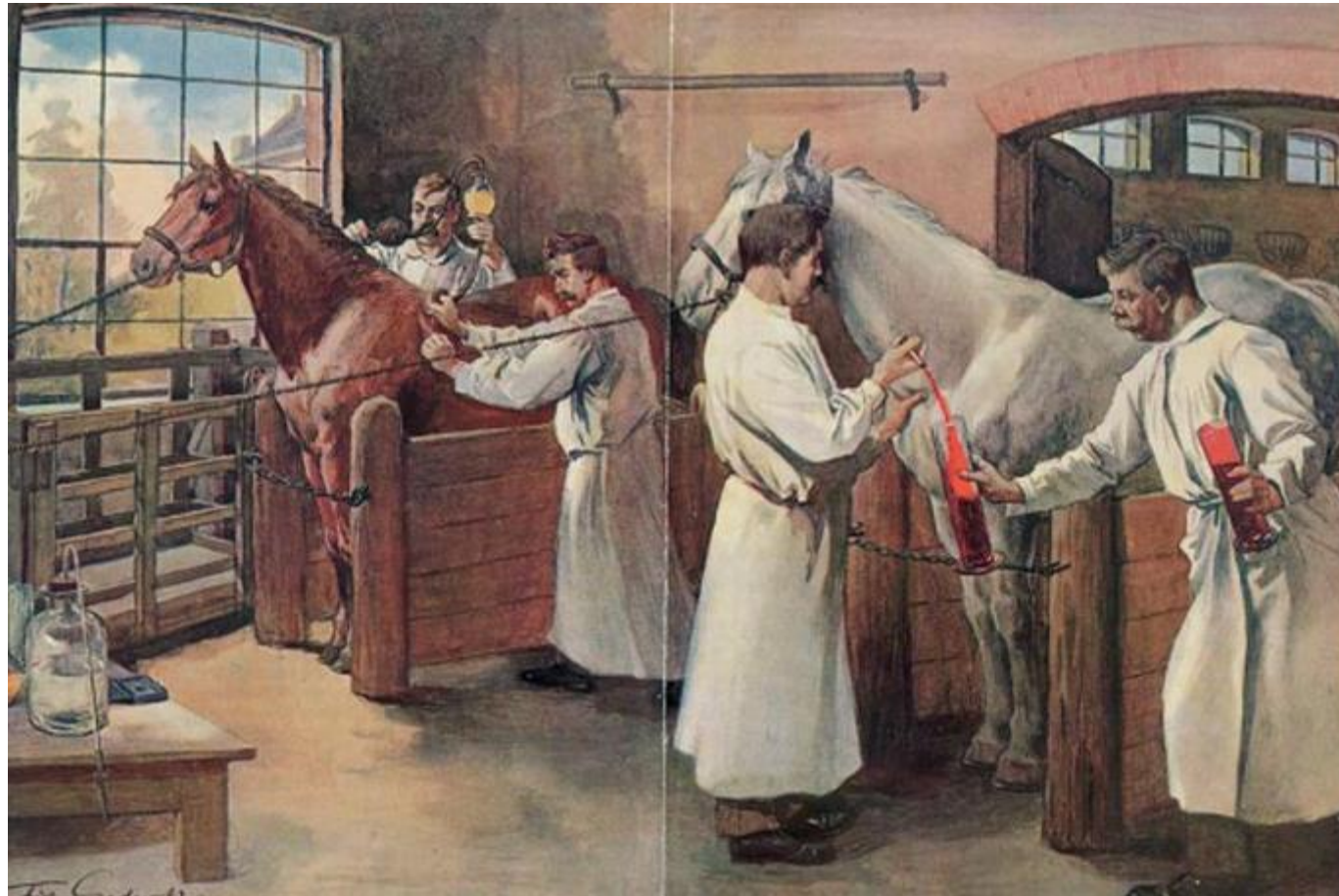
1890 Publikation des Artikels „Über das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und der Tetanusimmunität bei Thieren“ von Emil Behring und der Shibasaburo Kitasato (Deutsche Medizinische Wochenschrift). Hinweis auf die mögliche therapeutische Applikation.

Bis zur Produktion eines therapeutischen Pferdeserums gegen die Diphtherie dauerte es nur 4 Jahre. Innerhalb eines Jahres sank die Zahl der Todesfälle auf 20% der Vorjahre.

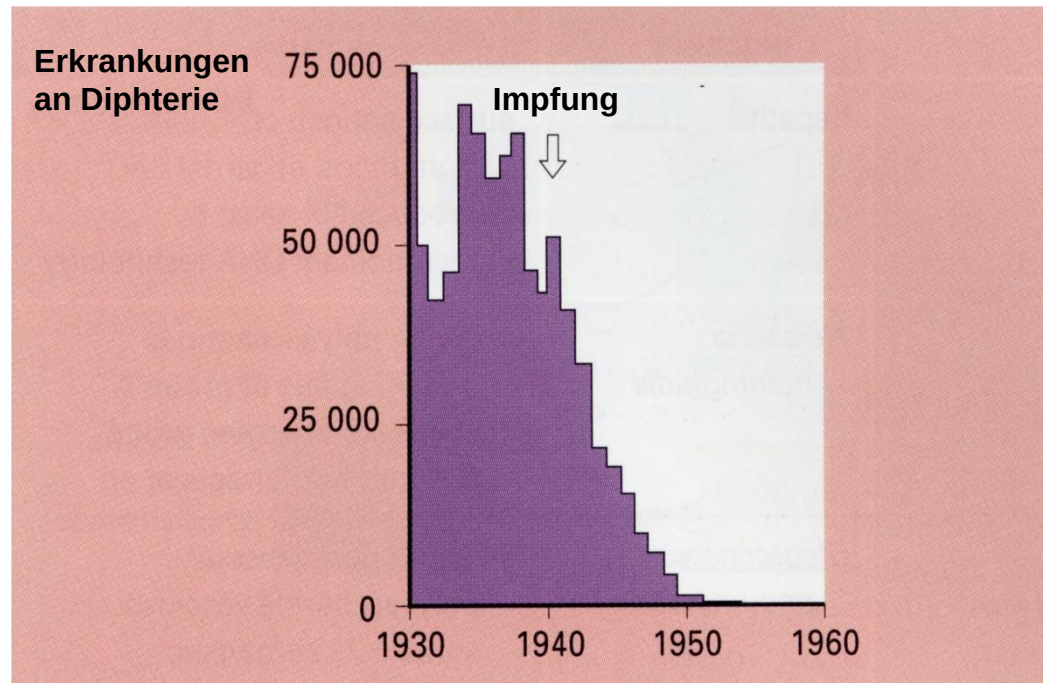
Berliner Institut für Infektionskrankheiten

Leitung: Robert Koch; Mitarbeiter: u. a. Paul Ehrlich, August von Wassermann, Emil Behring

Die Einführung eines Toxoidimpfstoffs 1923 durch den Franzosen Gaston Ramon.



Impferfolg bei Diphtherie



Tetanus



Komplikationen bei Tetanus

Tonische Spasmen oder klonische Krämpfe der Skelettmuskulatur, Kieferklemme, Laryngospasmus.

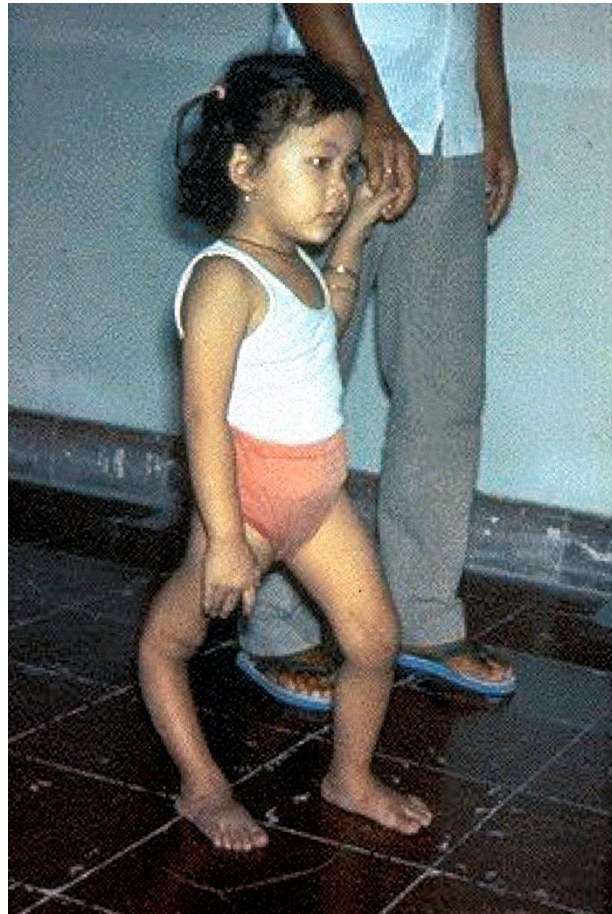
Opisthotonus.

Das Bewusstsein bleibt erhalten.

Respiratorische Komplikationen, Obstruktion der Atemwege, Sekretstau, Pneumonien, Atelektasen, Ateminsuffizienz.

Die Letalität liegt bei moderner Intensivtherapie zwischen 10 % und 20 %. Todesursachen sind vor allem respiratorische Insuffizienz und kardiovaskuläre Komplikationen.

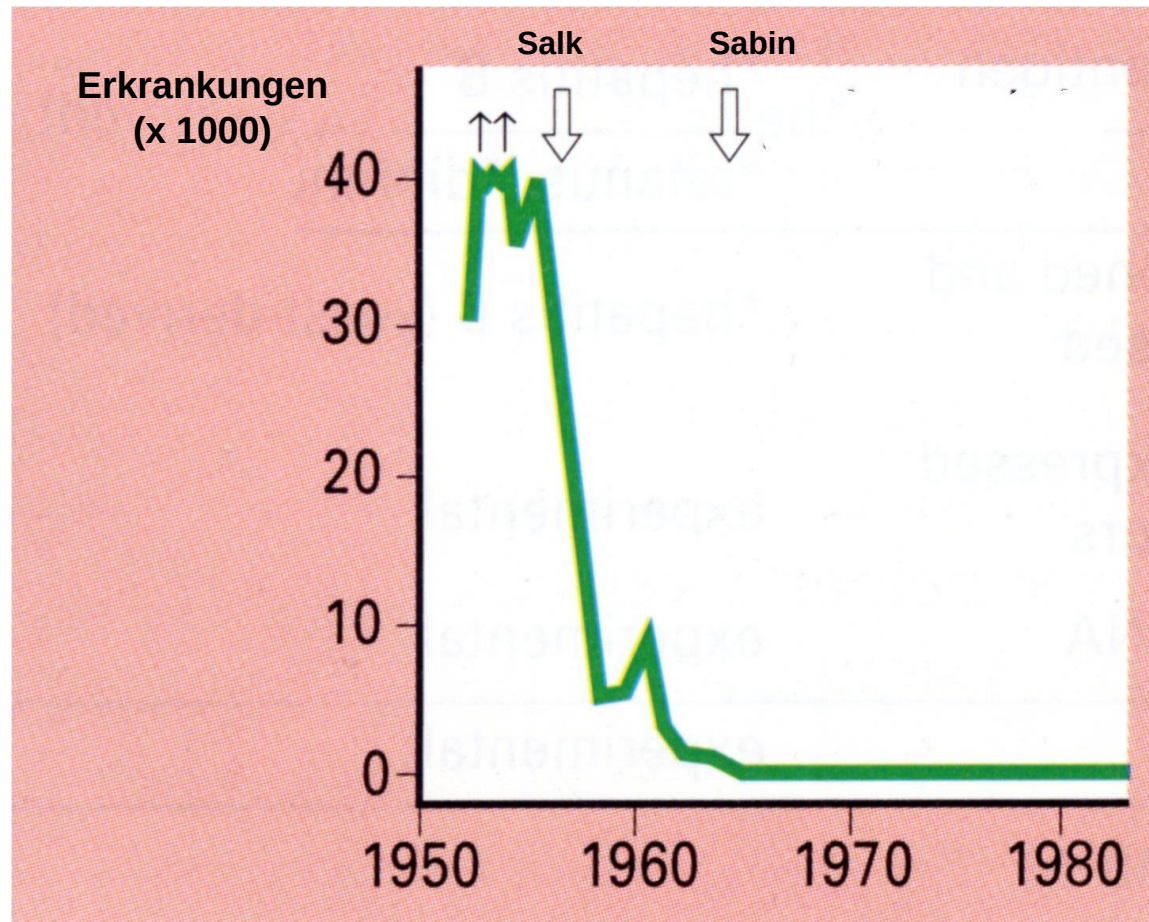
Poliomyelitis



Komplikationen der Poliomyelitis

- Die Mehrzahl der Infektionen (> 90 %) verlaufen asymptomatisch.
- **Abortive Poliomyelitis (4-8%):** kurzzeitig Fieber, Übelkeit, Halsschmerzen, Myalgien und Kopfschmerzen; Zellen des ZNS sind nicht nachhaltig betroffen.
- **Nichtparalytische Poliomyelitis (aseptische Meningitis):** Fieber, Nackensteifigkeit, Rückenschmerzen und Muskelspasmen.
- **Paralytische Poliomyelitis:** Rücken-, Nacken- und Muskelschmerzen, Entwicklung von Paralysen, selten bulbäre Form mit Schädigung von zerebralen bzw. vegetativen Nervenzentren (schlechte Prognose).
- **Postpolio-Syndrom:** Jahre nach der Erkrankung kann es zu einer Zunahme der Paralysen mit Muskelschwund kommen.

Impferfolg bei Poliomyelitis

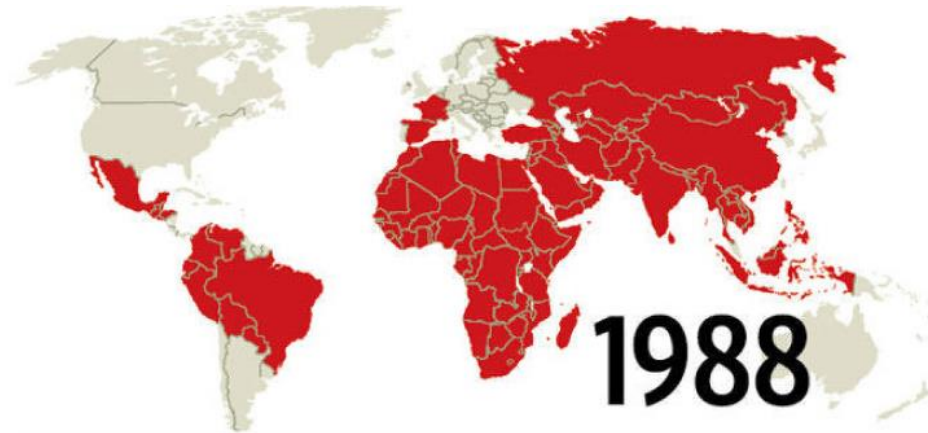


The polio endgame

Since 1988, when the WHO resolved to eradicate polio, its footprint has shrunk dramatically. It is only considered endemic in Afghanistan, Pakistan and Nigeria (which hasn't seen a case since 2016). Last year there were only 22 new cases reported.

	1988	2017
■ Endemic countries	125	3

SOURCE: World Health Organization
TORONTO STAR GRAPHIC



Infektionen durch Haemophilus influenzae B (HIB)

1. Meningitis

Symptome:

Fieber
Kopfschmerzen
Nackensteifigkeit
Erbrechen
Krampfanfall
Koma

Spätschäden:

Verzögerung der motorischen Entwicklung
schwere zentrale Bewegungsstörung
Blindheit
Schwerhörigkeit
Entwicklung eines Anfallsleidens

HIB-Meningitis



Infektionen durch Haemophilus influenzae B (HIB)

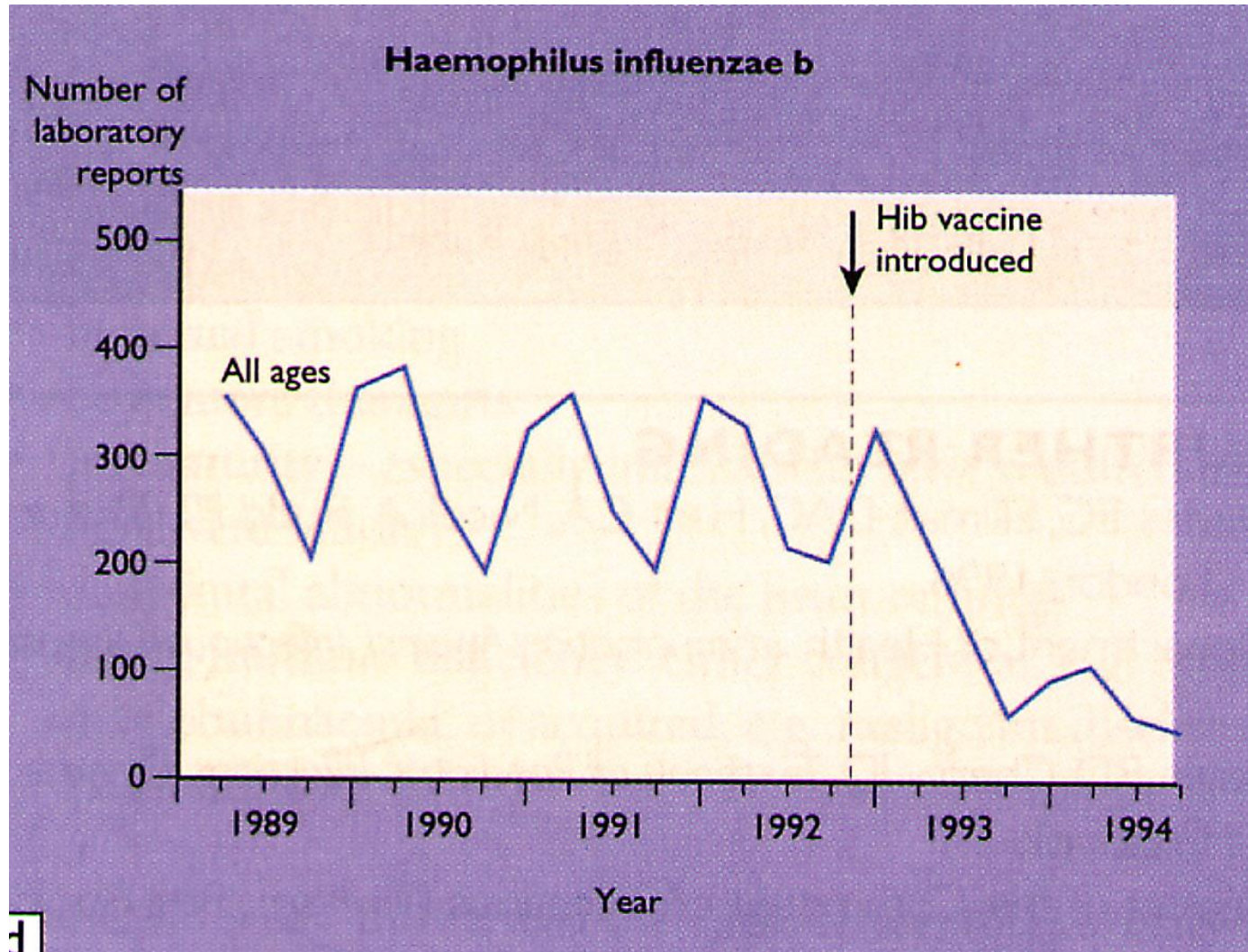
2. Epiglottitis = eitrige Entzündung der Epiglottis

Symptome: schweres Krankheitsgefühl
akute Luftnot
hohes Fieber
leise Stimme bis zur Stimmlosigkeit
Schluckstörung

50 % aller HIB- Infektionen der Epiglottitis führen zum Tod!

Prophylaxe: HIB-Impfung
→ Rückgang der HIB-Infektionen um 95%!

Impferfolge: Hib



Komplikationen bei Masern

Transitorische Immunschwäche von etwa 6 Wochen Dauer.

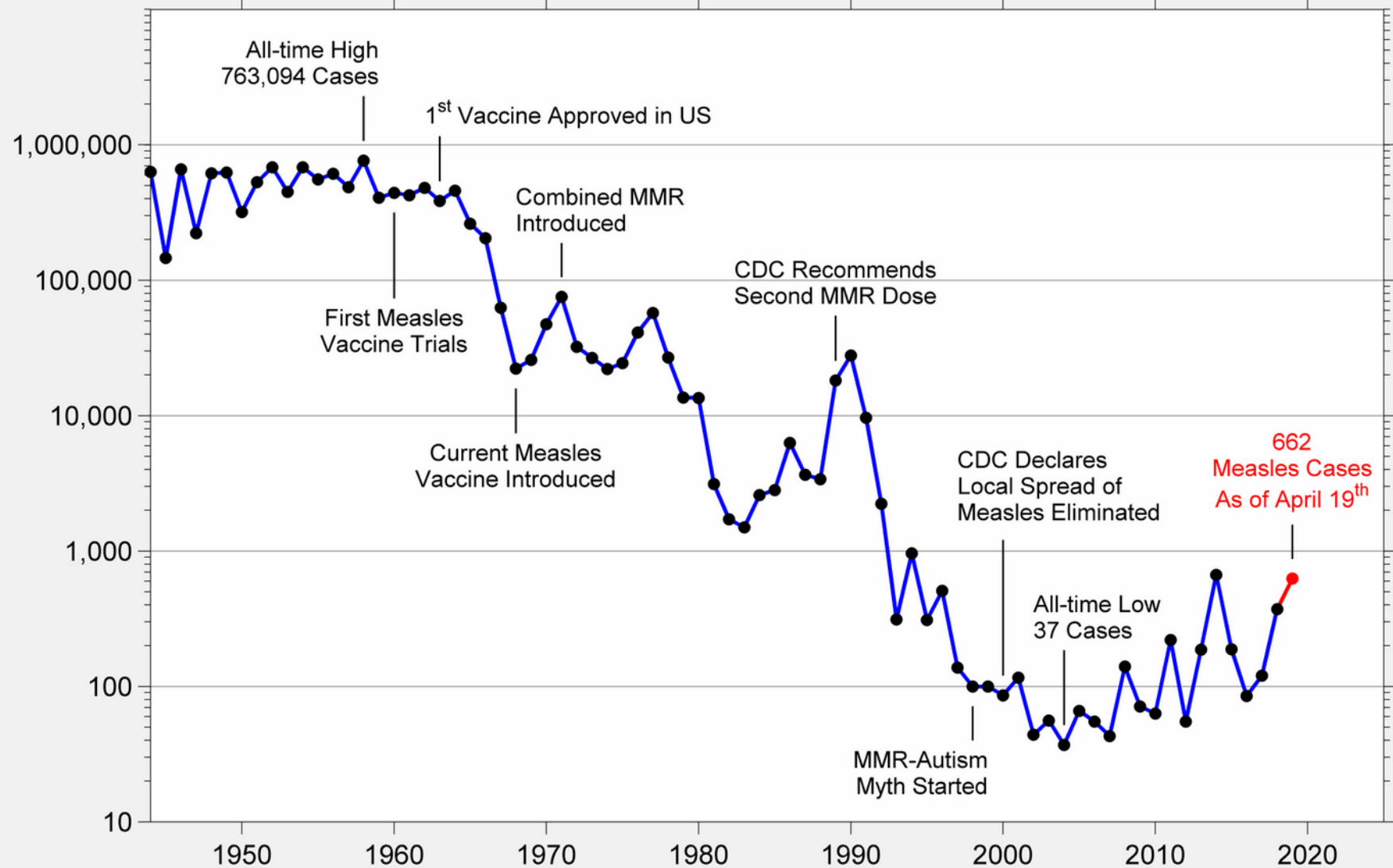
Bakterielle Superinfektionen, Otitis media, Bronchitis, Pneumonie und Diarrhoen.

Akute postinfektiöse Enzephalitis (0,1 % der Fälle, etwa 10–20 % tödlich, etwa 20–30 % Residualschäden).

Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)(7–11 Fälle pro 100.000) nach durchschnittlich 6–8 Jahren. Progredienter Verlauf bis zum Verlust zerebraler Funktionen. Die Prognose ist infaust.

Bei immunsupprimierten Patienten Riesenzellpneumonie oder Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis (Letalität von etwa 30 %).

Annual Measles Cases in the USA (1944 - 2019)



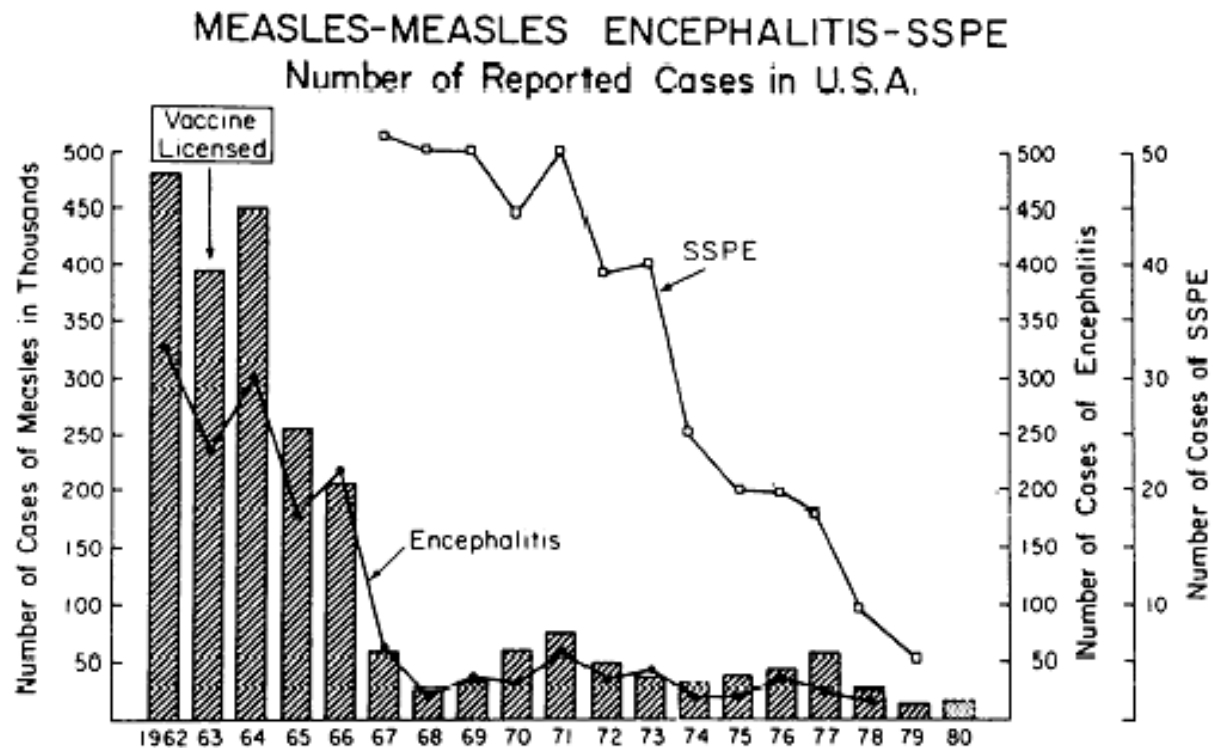


Abb.: Zahl der Meldungen von Masernerkrankungen, Enzephalitiden und subakuter sklerosierender Panen- zephalitiden (SSPE) in den USA von 1962 - 1980

Measles cases worldwide*



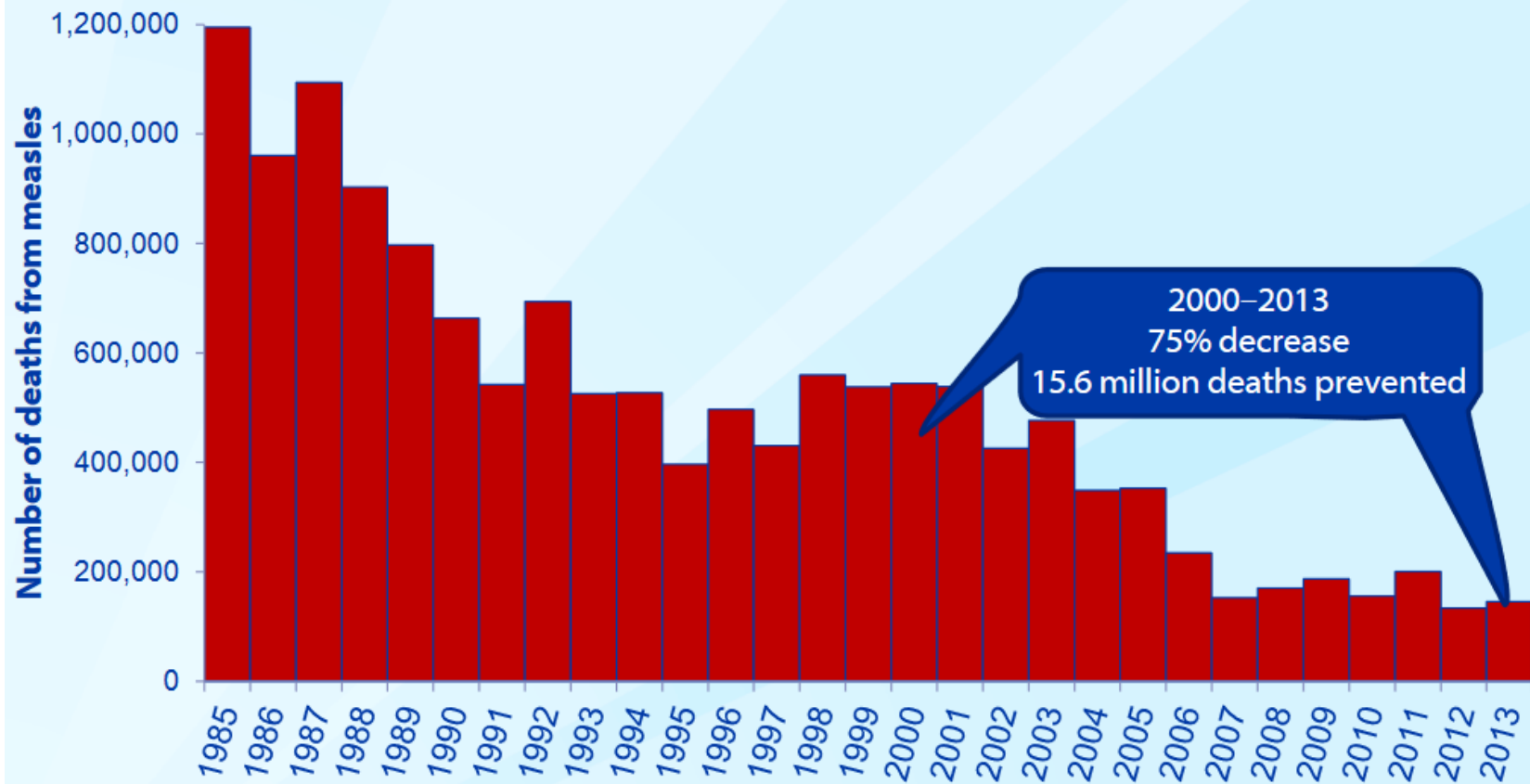
■ ≥ 50 ■ 10 - 50 ■ 5 - 10 ■ < 5 ■ no data

* Rate per million, 12 month period

Source: WHO, March 2019

©DW

Number of Lives Saved by Measles Vaccine Globally



Häufige Ansichten und Fragen zu Impfungen

Warum soll ich mein Kind gegen eine Erkrankung impfen lassen, die es kaum noch gibt?

Warum gibt es denn diese Erkrankung kaum noch?

Wir leben in einem sozialen Gemeinwesen!

Wir erwarten von diesem Gemeinwesen, dass es etwas für unsere Gesundheit tut.

Dies kann das Gemeinwesen aber nur leisten, wenn wir alle dazu beitragen.

Häufige Ansichten und Fragen zu Impfungen

Impfungen schützen nicht sicher und nicht lebenslang und müssen deshalb ständig wiederholt werden.

Leider schützen auch durchgemachte Erkrankungen nicht sicher und nicht lebenslang davor, die Erkrankung nochmals durchzumachen.

Der Schutz durch wiederholte Impfungen ist in vielen Fällen sogar besser.

Informationen im Internet zu Impffragen

**Ständige Impfkommission (STIKO) am
Robert Koch-Institut**

**Robert-Koch-Institut:
<http://www.rki.de/>**

**Paul-Ehrlich-Institut:
<http://www.pei.de/>**

Regelimpfungen im Kindes- und Jugendalter

Der Impfkalender der STIKO wird ständig überprüft und aktualisiert

Tabelle 1: Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten					Alter in Jahren							
	6	2	3	4	11–14	15–23	2–4	5–6	7–8	9–14	15–16	17	ab 18	ab 60
Rotaviren	G1 ^b	G2	(G3)											
Tetanus		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	N	A2		N	A (ggf. N) ^e	
Diphtherie		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	N	A2		N	A (ggf. N) ^e	
Pertussis		G1	G2	G3	G4	N	N	A1	N	A2		N	A3 ^e	ggf. N
Hib <i>H. influenzae</i> Typ b		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N							
Poliomyelitis		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N			A1		N	ggf. N	
Hepatitis B		G1	G2 ^c	G3	G4	N	N							
Pneumokokken ^a		G1		G2	G3	N								S ^g
Meningokokken C					G1 (ab 12 Monaten)		N							
Masern					G1	G2	N						S ^f	
Mumps, Röteln					G1	G2	N							
Varizellen					G1	G2	N							
HPV Humane Papillomviren										G1 ^d	G2 ^d	N ^d		
Herpes zoster													G1 ^h	G2 ^h
Influenza													S (jährlich)	

Zusammenfassungen Impfungen

- **Impfungen schützen Kinder und Erwachsene vor gefährlichen Infektionskrankheiten.**
- **Kinder sollten rechtzeitig, nach Impfplan und vollständig geimpft werden.**
- **Kombinationsimpfungen ersparen unnötige Injektionen.**
- **Empfohlene Auffrischimpfungen sollten termingerecht wahrgenommen werden - auch bei Erwachsenen!**

