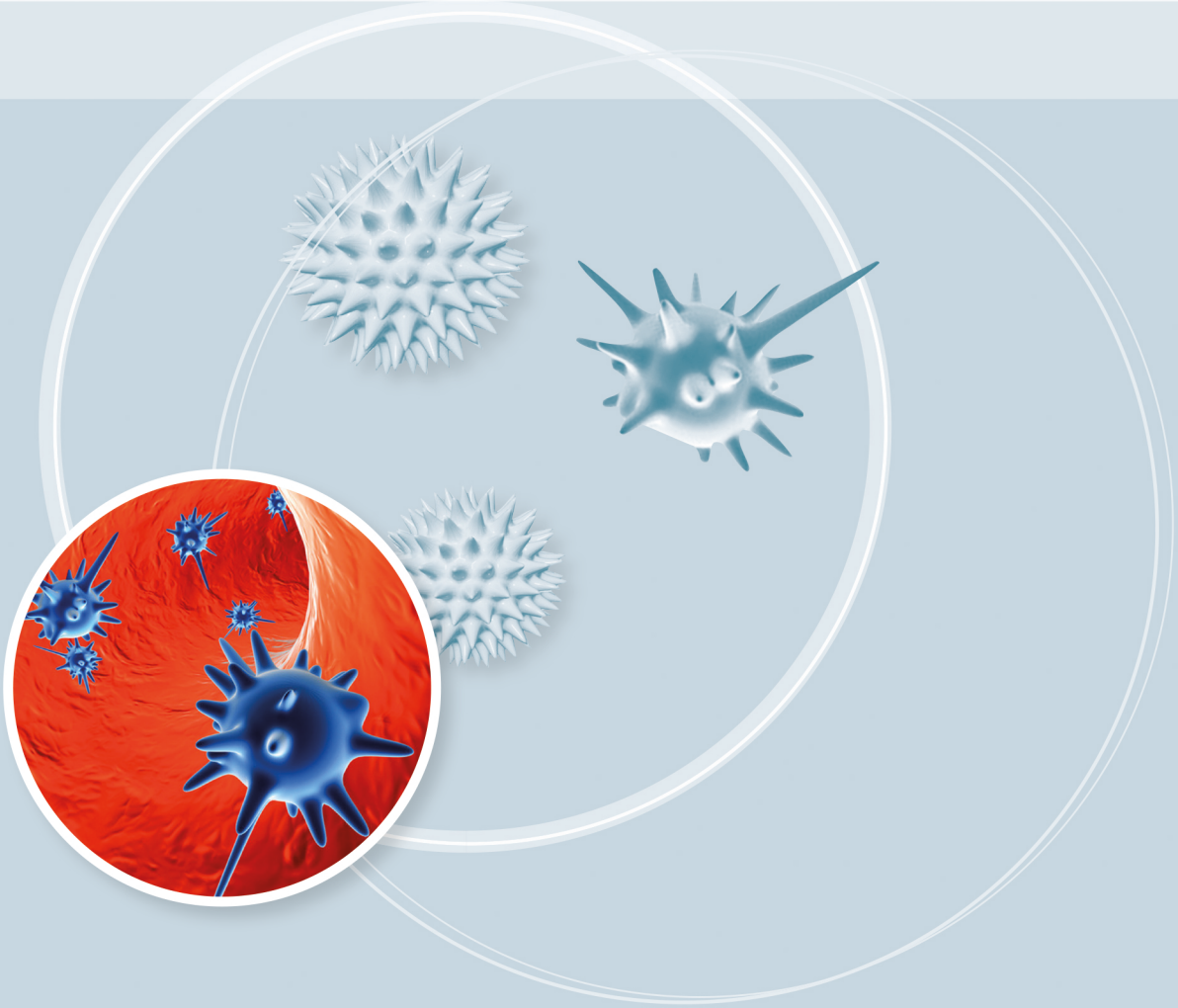
IMD Labor Berlin



Immunologie und Immunsystem
Eine Einführung

Einführung	Zelluläre Bestandteile des Immunsystems	Humorale Bestandteile des Immunsystems	Der Ablauf einer intakten Immunantwort	Besonderheit bei pathologischen Immunreaktionen

LESE-PROBE

Hinweise dazu finden Sie auf der letzte Seite.

Seite

4 **Einführung**
Die Bedeutung des Immunsystems für eine kontrollierte Entzündungsreaktion

8 **Zelluläre Bestandteile des Immunsystems**
Granulozyten, Makrophagen, T- und B-Zellen, NK-Zellen

21 **Humorale Bestandteile des Immunsystems**
Antikörper, Zytokine, Interferone, Komplement, MBL

29 **Der Ablauf einer intakten Immunantwort**
Effektormechanismen gegen bakterielle-, virale- und Tumorantigene

37 **Besonderheiten bei pathologischen Immunreaktionen**
Immundefizienzen, Allergien, Autoimmunerkrankungen,
Chronische Entzündungen

51 **Anhang:**
Originalarbeit „Immunologie des Titans“

59 Verwendete Abkürzungen
59 Die CD Nomenklatur
73 Die Nomenklatur der Zytokine

75 **Empfohlene weiterführende Literatur**

Die Bedeutung des Immunsystems für eine kontrollierte Entzündungsreaktion

Entzündung – Die Epidemie des 21. Jahrhunderts

Die moderne Medizin beherrscht heute weitestgehend die Seuchen des vergangenen Jahrhunderts wie z. B. Tuberkulose oder bakteriell bedingte Durchfallerkrankungen. Dafür nehmen die chronischen entzündungsbedingten Krankheiten einen immer höheren Stellenwert ein. Millionen Menschen in Deutschland leiden an Allergien, Diabetes, Rheuma, Magen-, Darm- oder Schilddrüsenerkrankungen, Osteoporose, Herz-Kreislauferkrankungen sowie Parodontitis und andere chronische Infektionen, um nur die wichtigsten zu nennen. Entzündungserkrankungen sind die „Epidemie der Moderne“. Die Fortschritte der Hochleistungsmedizin haben die Komplikationen dieser Erkrankungen gemindert, nicht aber deren Häufigkeit. Vor allem bei jüngeren Patienten werden die Diagnosen immer häufiger gestellt.

Beispiele für die Zunahme chronisch entzündlicher Erkrankungen:

- Die Anzahl der Allergiker in Deutschland hat sich in den letzten 20 Jahren verdoppelt
  Schlaud M et al. Allergische Erkrankungen – Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). 2008. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 50: 701-710

- Die Inzidenz des Morbus Crohn hat sich von 1978 (8,3/100000) bis 2002 (17,3/100000) mehr als verdoppelt
  Jacobsen BA et al. Increase in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in northern Denmark: a population-based study, 1978-2002. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2006 ;18:601-6

- Die Multiple Sklerose tritt heute ca. 2,5 x häufiger auf als noch 1970
  Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. Neurology 2008. 8;71:129-35

- Der autoimmune bedingte Diabetes mellitus hat in den letzten 12 Jahren um 70% zugenommen
  Neu A et al. Rising incidence of type 1 diabetes in Germany: 12-year trend analysis in children 0-14 years of age. Diabetes Care. 2001 Apr;24(4):785-6.

- Mittelschwere und schwere Parodontalerkrankungen haben seit 1997 bei ca. 35 - 44-jährigen Erwachsenen um 26,9 % und bei Senioren (> 65 Jahre) um 23,7 % zugenommen.
  Schiffner U et al. Community Dent Health. 2009; 26:18-22. Oral health in German children, adolescents, adults and senior citizens in 2005

Warum werden chronisch entzündliche Erkrankungen häufiger?

Die chronische Entzündung, d. h. die Aktivierung unseres Immunsystems, stellt den Schlüssel nahezu aller systemischen Erkrankungen dar, entweder direkt oder indirekt über eine negative Beeinflussung der Immunfunktion oder biologischer Regulationsprozesse. Die Genetik kann den rasanten Anstieg entzündlicher Erkrankungen innerhalb weniger Jahrzehnte nicht erklären. Man weiß heute, dass eine Vielzahl individueller Trigger- und Kofaktoren als Auslöser chronisch entzündlicher Krankheiten bedeutsam sind. In unserer modernen Gesellschaft müssen wir uns immer häufiger mit immer komplexeren Fremdstoffen auseinandersetzen, die in der Summe den Entzündungsauslöser darstellen und somit auf dem Boden genetischer Prädispositionen und fortschreitender Dysregulationen im immuno-neuro-endokrinem System die Erkrankungen bedingen. Die moderne Medizin trägt dazu auch ihren Teil bei. Eingriffe in die biologische Integrität der Menschen sind zur beinahe täglichen Routine geworden. Gemeint sind Fremdmaterialien im Bereich der Zahnmedizin, Orthopädie oder Chirurgie, medikamentöse und hormonelle Therapien, immunstimulierende oder immunsuppressive Behandlungen. Häufig vergisst man, dass jedes Eingreifen in den Organismus Auswirkungen auf den gesamten Körper hat. Die Spezialisierung in der Medizin bedingt leider, dass Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen oft nicht erkannt werden, wenn diese nicht in unmittelbarem Zusammenhang zum spezifischen Organsystem der eigenen Disziplin stehen.

Die “Karriereleiter” des chronisch kranken Patienten

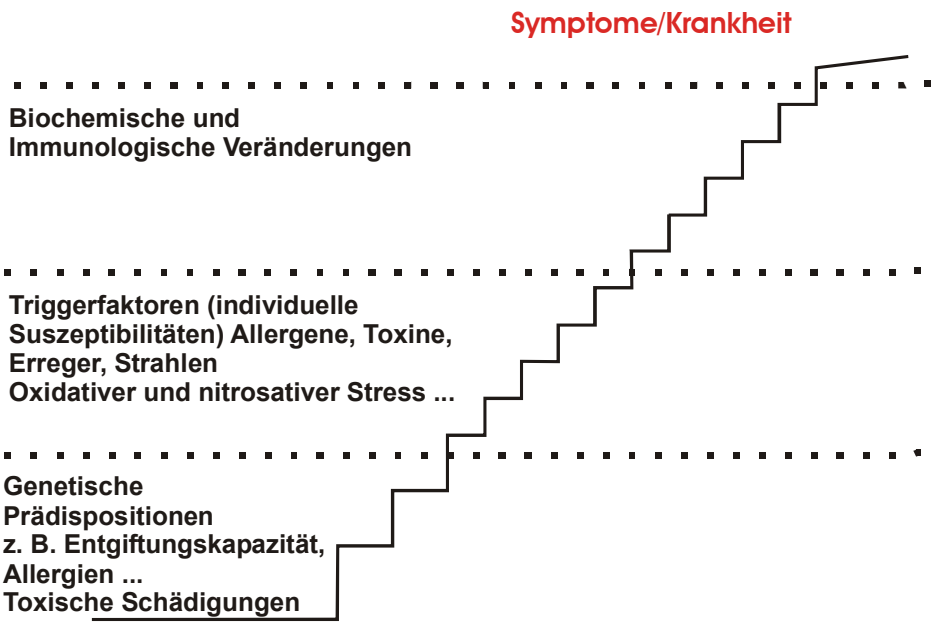


Abb. 1
Die Entwicklung einer chronischen Entzündungserkrankung ist ein multikausaler Prozess. Auf dem Boden von genetischen Prädispositionen bedingen in der Regel mehrere und unterschiedliche Entzündungstrigger dauerhafte Veränderungen im Immunsystem und chronische Entzündungsprozesse.

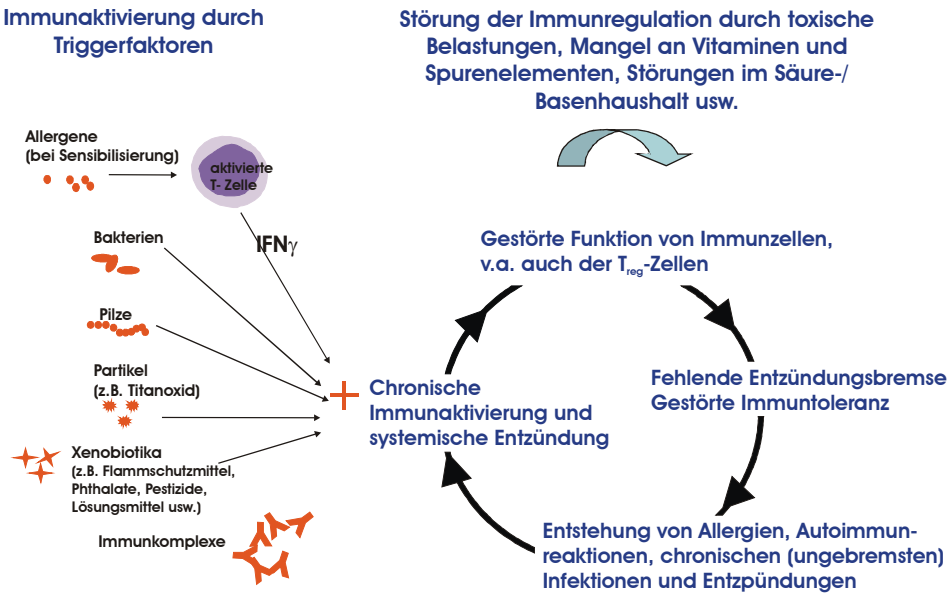


Abb. 2:
Die Abbildung zeigt die in Abbildung 1 erwähnten immunologischen Triggerfaktoren, die eine Störung der Immunbalance bedingen. Somit geht die wichtigste Funktion des Immunsystems verloren, die Kontrolle über stattfindende Entzündungsprozesse. Folge sind einerseits ineffektive Immunantworten mit der Konsequenz, dass Fremdantigene wie Bakterien und Viren nicht mehr effektiv eliminiert werden. Andererseits wird aber auch die wichtige „Bremsfunktion“ des Immunsystems (v .a. regulatorische T-Zellen) reduziert, sodass chronische Entzündungen, Allergien und Autoimmunreaktionen folgen können.

Diese Entwicklungen bleiben auch für die moderne ZahnMedizin nicht folgenlos.

Zahnmediziner sind gezwungen Fremdmaterialien in den Körper ihrer Patienten dauerhaft einzubringen. Jedes Material kann aber einen Trigger für chronische Entzündungen darstellen, denn es geht Wechselwirkungen mit dem Organismus ein. Andererseits werden Zahnärzte aber auch mit der Situation konfrontiert, dass immer mehr ihrer Patienten schon an chronisch entzündlichen Erkrankungen leiden.

„Die Immunologie als Grundlage des medizinischen Handelns“

Diese Kernaussage, dem Programmtitel eines großen medizinischen Ärztekongresses im Frühjahr 2010 entnommen, ist zweifelsohne richtig und gilt gleichermaßen für die Zahnmedizin. Ohne Kenntnisse in der Immunologie sind viele Zusammenhänge nicht verständlich. Die Assoziation von Parodontitis und Herzinfarkt, Diabetes oder Frühgeburtlichkeit, Parodontitis und Implantatverlust, die systemischen Manifestationen einer Zahnersatzmaterialunverträglichkeit oder die Auswirkungen eines wurzeltoten Zahnes oder einer Restostitis können nur verstanden werden, wenn man die Mechanismen und die verschiedenen Facetten der Entzündung kennt und im individuellen Fall einschätzen kann.

Das Immunsystem

Als Immunsystem wird das biologische Abwehrsystem höherer Lebewesen bezeichnet, das Gewebeschädigungen durch Krankheitserreger und Fremdeinflüsse verhindert. Es entfernt in den Körper eingedrungene Mikroorganismen und fremde Agenzien und ist außerdem in der Lage, entartete oder gealterte körpereigene Zellen zu zerstören. Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen (Immun-)organen, Zelltypen und im Blut gelösten Molekülen, welches im unmittelbaren Zusammenspiel mit anderen Organsystemen agiert.

Die Aufgaben des Immunsystems sind:

1. **auf jeden „Eindringling“** in unseren Organismus **kraftvoll** mit einer Immunantwort zu reagieren, um die Infektabwehr und Infektüberwindung zu gewährleisten,
2. ein immunologisches **Gedächtnis** aufzubauen, welches dem Immunsystem erlaubt bei einem Zweitkontakt **effektiv und schnell** mit einer Immunabwehr zu reagieren,
3. **sehr empfindlich** die Tumorüberwachung zu gewährleisten, indem entartete, überalterte und veränderte körpereigene Zellen **vollständig** eliminiert werden,

<u>dabei aber:</u>

4. eine **Immuntoleranz** gegenüber körpereigenen Antigenen zu realisieren, sodass Autoimmunität verhindert wird,
5. der jeweiligen Situation **angepasst** zu reagieren, d. h. **keine überschießende Entzündung** zuzulassen und diese **zeitlich** so zu **limitieren**, wie es biologisch sinnvoll ist,
6. nur **selektiv**, d. h. nur auf tatsächlich für den Organismus gefährliche Agenzien zu reagieren, um allergische Reaktionen nicht zuzulassen.

Die Entzündung ist ein Januskopf

Bei Betrachtung der Aufgaben des Immunstatus wird das entscheidende Problem deutlich, welches die Grundlage für viele Erkrankungen und unerwünschte Effekte der Immunantwort darstellt. Für die Aufgaben 1 bis 3 kann das Immunsystem gar nicht stark genug sein und es darf keine „Lücke“ zulassen. Für die Punkte 4 bis 6 dagegen wird vom gleichen Immunsystem eine eher gezügelte Immunreaktion verlangt, es soll zudem unterscheiden zwischen gefährlich und harmlos, nicht überschießend reagieren und körpereigene Strukturen unbedingt schonen.

Wenn man bedenkt, dass es die selben Zellen und Immunmechanismen sind, die sowohl für die positiven (gewollten) Immunantworten (z. B. Infektabwehr), als auch für die krankmachenden Abwehrreaktionen (Allergie, Autoimmunität, chronische Entzündung) verantwortlich sind, wird deutlich, dass Regulation und Kontrolle die letztendlich wichtigsten Aufgaben eines gesunden Immunsystems darstellen.

Neuro-Endokrino-Immunsystem

In diesem Regulationsprozess darf man sich das Immunsystem nicht isoliert vorstellen. Es arbeitet im Zusammenspiel mit dem endokrinen System und auch dem Zentralen Nervensystem. Immunzellen tragen Rezeptoren für Hormone und Neurotransmitter genau wie z. B. nahezu jede Körperzelle Erkennungsstrukturen für Zytokine und andere Immunmediatoren trägt. Damit erklärt sich das bisher nur zu Bruchteilen verstandene komplexe Zusammenspiel dieser drei „Organsysteme“ und es wird verständlich, warum jedes Eingreifen in das Regulationssystem Auswirkungen auf den gesamten Organismus haben kann.

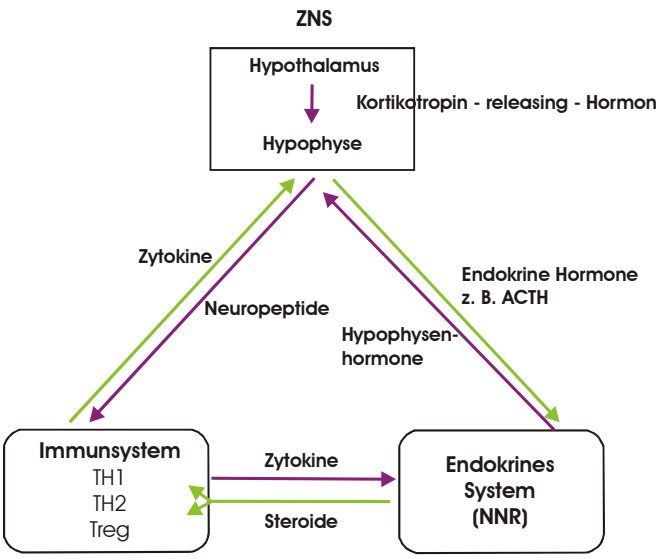


Abb. 3:
Das zentrale Nervensystem, das endokrine System (v .a. Nebennierenrinde und Schilddrüse) sowie das Immunsystem stehen in unmittelbarer und ständiger Kommunikation über eine Vielzahl von zellulären und humoralen Mediatoren. Nach Klein R. in P. A. Berg: Chronisches Müdigkeits- und Fibromyalgiesyndrom. Springer Verlag 1999

Zusammenfassung

Was sollte man sich vergegenwärtigen, bevor man sich mit den Einzelheiten des Immunsystem im folgenden Teil dieser Skripte beschäftigt?

1. Für die positiven (z. B. Infekt- oder Tumorabwehr), wie auch für die nicht gewünschten Effekte (Allergie, Autoimmunität, chronische Entzündung) sind die selben Zellen, Mediatoren und Immunmechanismen verantwortlich. Wir haben nur ein Immunsystem. Das bedeutet, dass eine intensiv und stark ablaufende Immunantwort etwas positives (gesundes), aber auch negatives (krankmachendes) bewirken kann. Es kommt nur darauf an, was angegriffen wird und ob der Angriff kontrolliert und zeitlich limitiert abläuft.
2. Mit dem Begriff „Entzündung“ darf keinesfalls nur die ungewollte Immunreaktion mit den Folgen Schmerz, Gewebedestruktion und Funktionsverlust assoziiert werden. Eine Entzündung ist eine lebensnotwendige Reaktion des Immunsystems, die dem Organismus das Überleben in einer Umgebung von potentiell gefährlichen Agenzien wie Viren, Bakterien oder auch Umweltschadstoffen sichert. Die akute Entzündung ist in der Regel „sinnvoll“. Die chronische Entzündung geht dagegen fast immer mit einer Erkrankung einher.
3. Überhaupt sollte man sich daran erinnern, dass jede Zelle, jeder Mediator und jeder Immunmechanismus primär sinnvoll ist. Eine Immunzelle die nur krankmachende Funktionen hätte, wäre während unserer Evolution „ausgestorben“.
4. Jeder Entzündungsvorgang beinhaltet die „Pro-Entzündung“ sowie eine zeitlich versetzte „Anti-Entzündung“, die dafür sorgt, dass der Ausgangszustand nach Elimination des Reizes wieder hergestellt wird.
5. Ob eine Entzündung sinnvoll oder krankmachend ist, wird durch die Art des Auslösers, der Dauer der Entzündung und dem Ausmaß der Beeinträchtigung körpereigener Strukturen (Kollateralschäden) bestimmt.

	Sinnvolle Entzündung	Krankmachende Entzündung
Dauer	zeitlich begrenzt (akut) „solange wie nötig“	dauerhaft oder rezidivierend (chronisch)
Auslöser der Entzündung	pathogene Agenzien (Tumorzellen, infizierte oder veränderte körpereigene Zellen, pathogene Bakterien, Viren und Pilze….)	häufig nicht pathogene Agenzien, Allergene, Metalle, Acrylate, schwach pathogene Erreger (z. B. auch Kommensalen auf Schleimhäuten), intakte körpereigene Zellen
Kontrollierbarkeit	gut kontrolliert	häufig fehlerhafte Regulation, „Verselbstständigung“
Intensität	angepasst an den Reiz, schneller Rückgang nach Elimination des Reizes in den Ruhezustand	zu stark in Relation zum jeweiligen Reiz

Tab. 1:
In verschiedenen Organen reifen die Monozyten zu Organ-typischen Makrophagen heran. Ihre Benennung erfolgt nach dem Organ, z. T. auch nach dem Erstbeschreiber (Langerhanns, Kupffer)

Zelluläre Bestandteile des Immunsystems

Aufbau des Immunsystems

Typischerweise erfolgt die Einteilung in ein angeborenes unspezifisches Immunsystem (Resistenzsystem), welches phylogenetisch alt ist und das jüngere, den Säugetieren vorbehaltene spezifische Immunsystem.

	Unspezifisches Immunsystem „Resistenzsystem“	Spezifisches Immunsystem
Evolutionäre Einordnung	alt, in primitiver Form schon beim Einzeller vorhanden	neu, ab Entwicklungsstadium der Säugetiere
Immunologische Kompetenz	angeboren, d. h. sogar schon im Embryonalstadium einsatzbereit	erworben, durch Erstkontakt mit den Antigen, entwickelt sich kontinuierlich ab der Geburt
Lernfähigkeit (memory)	nicht lernfähig, keine Effizienzsteigerung bei wiederholtem Kontakt, keine antientzündliche Regulation bei apathogenen Antigenen möglich	Immunabwehr läuft bei wiederholtem Kontakt verstärkt ab, d. h. Grundlage des Impfmechanismus und der Immunität, aber als Kehrseite auch der Allergien
wichtigste Zellen	Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, Natürliche Killerzellen (NK)	T-Lymphozyten, B-Lymphozyten
wichtigste Serummoleküle	Komplementproteine, Lysozym, Akute-Phase-Proteine z. B. CRP, MBL, von Monozyten und Makrophagen gebildete Zytokine	Antikörper, von Lymphozyten gebildete Zytokine

Das Verständnis der Begriffe „Spezifität“ und „Unspezifität“ im immunologischen Sinne ist wichtig.

Als „unspezifisch“ wird das angeborene Immunsystem deshalb bezeichnet, weil die zu ihm gehörenden Fresszellen (Makrophagen/Monozyten, Granulozyten) und Serummoleküle nicht zwischen verschiedenen Strukturen unterscheiden. So werden z. B. nach dem Eindringen von Bakterien diese von allen sich am Ort des Geschehens befindlichen Granulozyten und Makrophagen attackiert.
Spezifität im immunologischen Sinne bedeutet dagegen, dass die Immunzellen (Lymphozyten) spezialisiert sind. Anders als bei der unspezifischen Immunabwehr, wo jede „Fresszelle“ gegen jedes Fremdantigen vorgehen kann, ist das spezifische Immunsystem mit seinen Lymphozyten dadurch gekennzeichnet, dass für jedes Antigen (d. h. jeden Virus, jedes Bakterium aber auch jedes Metall oder Acrylatmonomer) spezielle Lymphozyten verantwortlich sind. Jeder Lymphozyt kann also über seinen T-Zellrezeptor nur ein einziges Antigen erkennen. Alle anderen werden ignoriert. Das menschliche Immunsystem verfügt über Lymphozyten die über ihre passgenauen T-Zellrezeptoren ca. 10^{12} verschiedene (räumliche) Strukturen erkennen und unterscheiden können. So erkennen z. B. bei einem Nickelallergiker maximal 5 von 100.000 Lymphozyten Nickel als fremd. Alle anderen Lymphozyten ignorieren dieses Antigen (in dem Fall als Allergen bezeichnet), da sie eine andere Spezifität besitzen (z. B. auf Masernantigen, induziert durch eine Impfung oder Infektion). Ein Erwachsener hat im Blut ca. 500 bis 1.000 Millionen T-Lymphozyten, im Gesamtorganismus ungefähr das 50-ig fache, d. h. 25 bis 50 Milliarden.

Zelluläre Bestandteile des Immunsystems

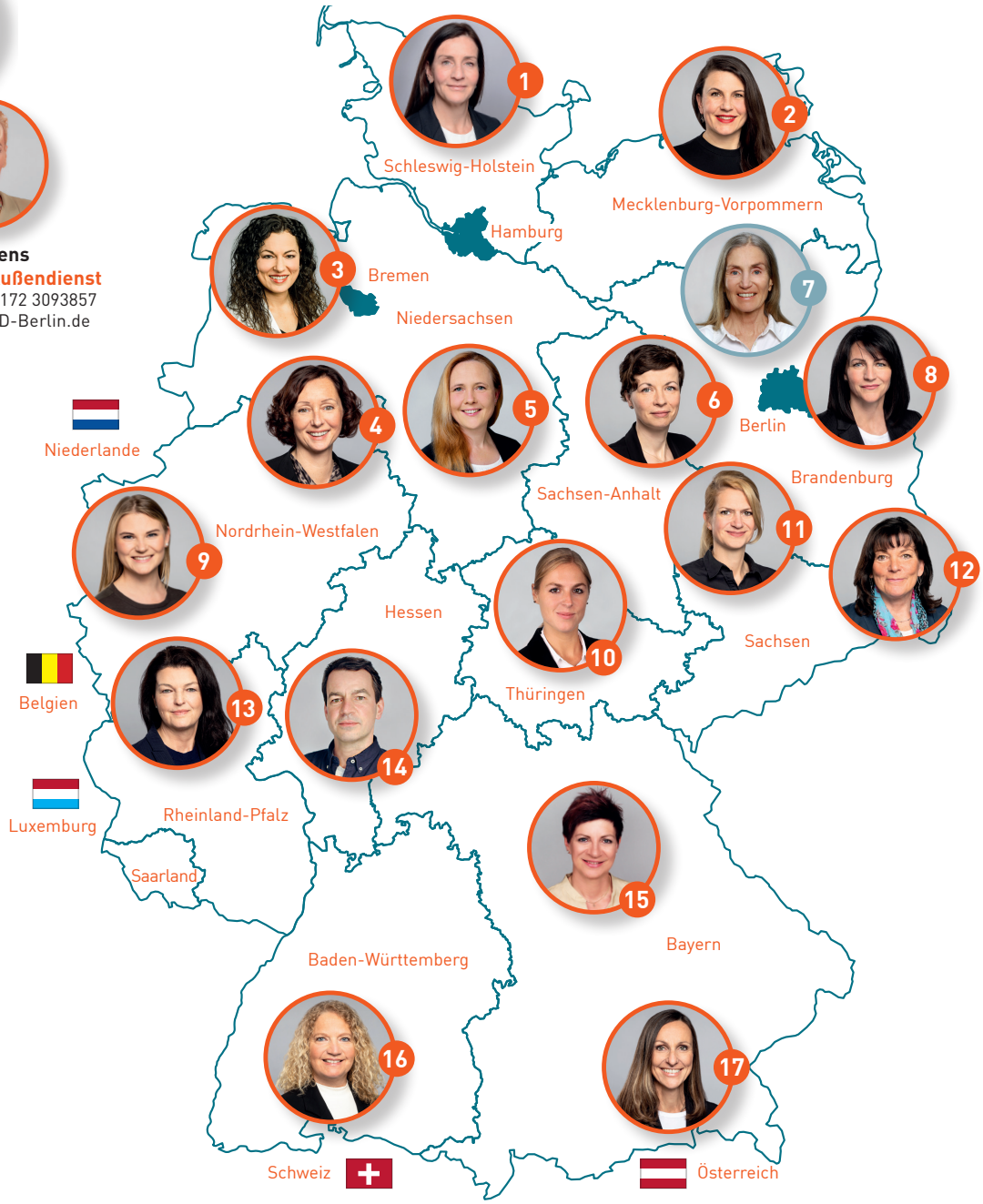
Aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarkes entstehen alle Immunzellen, sowohl die des unspezifischen (myeloische Zellen), als auch die des spezifischen Immunsystems (lymphatische Vorläuferzellen). Aus diesen Vorläuferzellen entwickeln sich die beiden Schenkel der Immunzellen, die myeloische Reihe (Monozyten/Makrophagen, Granulozyten, Mastzellen, Erythrozyten) und die lymphoide Zellreihe (Lymphozyten). Auch die NK-Zellen entwickeln sich aus der lymphatischen Reihe, was deutlich macht, dass die Trennung zwischen angeborenem Resistenzsystem und spezifischem Immunsystem nur ein didaktisches Konstrukt ist.

Sie möchten die gesamte Broschüre lesen?

Gern können Sie die Broschüre kostenfrei bei Ihrer lokalen Außendientsmitarbeiter*in anfordern.

Wissenschaftlicher Außendienst des IMD Berlin

Sinaida Sens
Leitung Außendienst
Mobil: +49 172 3093857
s.sens@IMD-Berlin.de



1 **Nicolett Miller**
Schleswig-Holstein / Hamburg
Mobil: +49 160 5059140
n.miller@imd-berlin.de

2 **Daniela Gens**
Berlin / Mecklenburg-Vorpommern
Mobil: +49 172 3937612
d.gens@imd-berlin.de

3 **Sabine Albers, M.Sc.**
Bremen / Niedersachsen
Mobil: +49 151 46264315
s.albers@imd-berlin.de

4 **Dipl. oec. troph. Doris Thienel**
Niedersachsen / nördl. NRW
Mobil: +49 172 3095159
d.thienel@imd-berlin.de

5 **Verena Fritzsche**
Niedersachsen
Mobil: +49 151 46259531
v.fritzsche@imd-berlin.de

6 **Nicole Christoph**
Berlin
Mobil: +49 172 3247471
n.christoph@imd-berlin.de

7 **Katja Landgraf**
Schwerpunkt Mikrobiomdiagnostik
Berlin / Brandenburg / Mecklenburg-Vorpommern / Sachsen-Anhalt
Mobil: +49 175 3497906
k.landgraf@imd-berlin.de

8 **Monja Zibulski**
Berlin
Mobil: +49 174 4022025
m.zibulski@imd-berlin.de

9 **Anna Bolat**
Nordrhein-Westfalen / Rheinland-Pfalz / Niederlande / Belgien
Mobil: +49 151 51410724
a.bolat@imd-berlin.de

10 **Veronika Kurda, M.Sc.**
Thüringen / südliches Sachsen / nordöstliches Hessen
Mobil: +49 151 43177495
v.kurda@imd-berlin.de

11 **Katja Fockenberg**
Berlin / Sachsen / Sachsen-Anhalt
Mobil: +49 151 53943549
k.fockenberg@imd-berlin.de

12 **Gabriele Herrmann**
Brandenburg / Sachsen
Mobil: +49 173 5280103
g.herrmann@imd-berlin.de

13 **Dipl. Ing. Brigitte Lauritz**
Nordrhein-Westfalen / Rheinland-Pfalz / Luxemburg
Mobil: +49 172 3230404
b.lauritz@imd-berlin.de

14 **Dr. rer. nat. Andreas Hertz**
Hessen / Rheinland-Pfalz
Mobil: +49 160 6783487
a.hertz@imd-berlin.de

15 **Stefanie Sieber**
Bayern
Mobil: +49 152 38934243
s.sieber@imd-berlin.de

16 **Sonja Braun**
Baden-Württemberg / Schweiz
Mobil: +49 172 3142667
s.braun@imd-berlin.de

17 **Sigrid Fiedler**
Bayern / Österreich
Mobil: +49 174 2742268
s.fiedler@imd-berlin.de