

Immunsystem – Grundlage von Integrität und Erkrankung

WOLF D. KUHLMANN

*Radioonkologie, Klinische Kooperationseinheit Strahlentherapie DKFZ Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 280, D-69120 Heidelberg*

Laboratory Diagnostics & Cell Science, 56112 Lahnstein

Das Immunsystem (IS) dient der Aufrechterhaltung der körperlichen Integrität nach dem Prinzip der *Selbst-Nicht-Selbst-Erkennung*. Dabei ist besonders der Schutz vor Krankheitserregern hervorzuheben. Epithelien der Körperoberfläche und solche an den Eintrittspforten des Körpers und der tiefer liegenden Organe sind direkte Wächter zur Abwehr von potentiell schädigenden Eindringlingen. Für diese Aufgabe müssen sie aber auch wirkungsvoll unterstützt werden durch sekretorische Strukturen und Elemente des IS. Das IS hat spezialisierte Aufgaben der Erkennung und Eliminierung von Krankheitserregern und jeder Art von *antigenen* Stoffen, und es ist auch beteiligt an der Beseitigung von seneszenten und entarteten Körperzellen sowie von nicht verwertbaren Eiweissstoffen.

Für die vielfältigen Aufgaben besitzen alle höher entwickelten Lebewesen ein vielschichtiges Überwachungssystem. Humorale Substanzen und spezialisierte Zelle in der Zirkulation und in Geweben sind in diesen Zweck eingebunden; die Funktionsträger stehen über Blut- und Lymphgefäße in einem ständigen Austausch und unterliegen strengen Kontrollmechanismen. Am Ende der wechselseitigen Kommunikations- und Erkennungsabläufe steht das Phänomen „Immunität“ mit seinen vielfältigen Reaktionen. In der Regel laufen die Abwehrvorgänge des IS unbemerkt ab, können sich aber auch durch ausgeprägte Krankheitsbilder bemerkbar machen.

Zu den generellen Mechanismen der Abwehr von pathogenen Erregern zählt das sog. angeborene Immunsystem, z.B. die phagozytierenden Zellen mit ihren Sauerstoff-Metaboliten, kationischen Proteinen und einer Reihe von Enzymen (ZEYA HI und SPITZNAGEL JK, 1966; BABIOR BM, 1978; HOCKING WG und GOLDE DW, 1979; SPITZNAGEL JK, 1990). Ausserdem wurde eine Vielzahl weiterer Moleküle identifiziert, die zu den natürlichen Abwehrstoffen zählen und unter Bezeichnung antimikrobielle Peptide (AMPs) geführt werden. AMPs sind einzigartige Abwehrmoleküle, die praktisch in allen Lebensformen vorkommen (CSORDAS A und MICHEL H, 1970; PERLMAN D und BODANSZKY M, 1971; HULTMARK D et al., 1980; ZASLOFF M, 1987; LEHRER RI et al., 1993; AGERBERTH B et al., 1995; BOMAN HG, 1995; GANZ T, 2003).

Träger der spezifischen Immunität, i.e. der erworbenen Immunität des adaptiven Immunsystems, sind die zirkulierenden Antikörper und die Immunzellen mit ihren antigen-spezifischen Rezeptoren, die in ihrem Aufbau und ihrer Funktion den Antikörpermolekülen ähnlich sind. Für die Erkennung fremder Strukturen ist aufgrund der grossen Antigenvariabilität eine sehr grosse Zahl an Lymphozyten mit entsprechend unterschiedlichen Rezeptoren erforderlich, deren Bandbreite auf DNS-Ebene während der Lymphozytenreifung erreicht wird. Aus Hochrechnungen wird angenommen, dass das gesamte IS aus ca. 10^{12} Lymphozyten und ca. 10^{20} löslichen Antikörper-molekülen besteht. Hinzu kommen weitere lösliche und membranständige Moleküle mit modulierenden Funktionen. Analysen des Sekretoms der Immunzellen zeigen auf, dass die Zellen des IS „Zytokinfabriken“ für ein ganzes Arsenal von Signal- und Wachstumsfaktoren sind, die der Immunregulation dienen. Als Besonderheit ist die Lernfähigkeit des IS zu nennen. Mit seinen „Memory“ Zellen verfügt das IS über eine Art Gedächtnis und kann auf wiederholten Fremdkontakt sehr schnell reagieren.

Protagonisten der Immunologie – Bevor man die klinische Bedeutung des IS für Wohlbefinden und Erkrankung eines Individuums erkannte, haben namhafte Protagonisten der Immunologie grundlegende Beiträge geleistet. Die Anfänge der Immunologie gehen zurück auf die Entdeckung von

Antikörpermolekülen in immunisierten Tieren. E. VON BEHRING und S. KITASATO (1890) haben gezeigt, dass durch Immunisierung spezifische Antikörper entstehen, die z.B. im experimentellen Ansatz Diphtherie- und Tetanustoxin neutralisierten. Dabei konnte auch die Spezifität von Antikörpern aufgezeigt werden, dass nämlich Diphtherietoxin nicht durch Tetanus-Antitoxin neutralisiert werden kann und umgekehrt. Trotz dieser frühen Erfolge blieb die zelluläre Quelle der Antikörper für lange Zeit unbekannt. Bis zum Beweis, dass Antikörper nur von Lymphozyten synthetisiert werden, dauerte es noch Jahrzehnte.

Mit der Seitenkettentheorie legte P. EHRLICH (1900, 1906) den Grundstein für alle späteren Ideen zu den Selektionstheorien der Immunität (BREINL L and HAUROWITZ F, 1930; ALEXANDER J, 1931; MUDD S, 1932; PAULING L, 1940; PAULING L und CAMPBELL DH, 1942; JERNE NK, 1955; TALMAGE DW, 1957; BURNET, FM, 1959; JERNE NK, 1974; JERNE NK et al., 1982). Hauptmerkmal von EHRLICHs Theorie war, dass es ein präexistierendes Repertoire von Spezifitäten für eine Vielzahl von Antigenen gibt, wobei die Antigene dann aus diesen Spezifitäten ihrerseits selektieren würden. Er ging sogar weiter und formulierte die Idee, dass Zellen aufgrund von Rezeptor-Liganden-Interaktionen aktiviert werden. Auch das Vorkommen von „natürlichen Antikörpern“ ohne vorausgegangene Interaktion von Zellen mit Antigen wurde bereits antizipiert. Aus seinen Experimenten folgerte er sogar, dass Antikörpermoleküle eine bestimmte Struktur haben und mit Komplement reagieren können, und dass sog. Anti-Antikörper gegen verschiedene Teile eines Antikörpermoleküls gebildet werden können. Die Vorstellung eines Mechanismus für die Selbst-/Nichtselbst-Diskriminierung wurde von EHRLICH geprägt. Bei dem Horror autotoxicus findet man bereits die Ansätze eines adaptiven Regulationsmechanismus.

Die Selektionstheorien der Antikörperbildung in den Formulierungen von JERNE (1955), TALMAGE (1957) und BURNET (1959) sind die Grundlage der modernen immunologischen Denkansätze. In vereinfachter Weise besagen die Selektionstheorien, dass ein Antigen aus einer grossen Zahl von verschiedenen Lymphozyten nur diejenigen auswählt, deren Rezeptoren befähigt sind, mit Teilen des Antigens zu reagieren. Als Ergebnis resultiert daraufhin die Aktivierung spezifischer Lymphozyten mit nachfolgender Proliferation und Differenzierung. Die klonale Expansion führt zur Sekretion spezifischer Antikörper bzw. Rezeptoren, die das Antigenmolekül binden (dadurch wird das Antigen als „nicht-selbst“ markiert). *

Die Zeit ab 1960 ist gekennzeichnet durch zahlreiche Entdeckungen in der Immunologie und die Bestätigung der klonalen Natur der Antikörperbildung. Die Primärstruktur der Antikörpermoleküle wurde aufgeklärt. Über die Natur der Lymphozyten wurden fundamentale Erkenntnisse gewonnen: Nur Lymphozyten können Antikörper produzieren; Lymphozyten fallen in zwei Klassen, nämlich B-Lymphozyten und T-Lymphozyten. Die T-Zellpopulation wiederum besteht aus mindestens zwei verschiedenen Typen, von denen der eine als T-Helferzellen bezeichnet wird (sie helfen, dass B-Lymphozyten stimuliert werden können) und der andere als T-Suppressorzellen/Killerzellen (sie besitzen die Fähigkeit, andere Zellen zu zerstören).

Antikörperdiversität – Antikörper können nur von B-Zellen produziert werden und alle von einem bestimmten B-Lymphozyten synthetisierten Antikörper sind identisch. Während der Embryonalzeit entwickeln sich B-Lymphozyten in Leber und Milz, nach der Geburt wird das Knochenmark zum Bildungsort für die B-Zellen; sie entstammen pluripotenten Stammzellen. Entwicklung, Proliferation und Differenzierung der B-Lymphozyten unterliegen einem komplexen Spiel verschiedener Zelltypen und Wachstumsfaktoren (PHILLIPS RA und MILLER RG, 1974; OSMOND DG, 1990; ABRAMSON S et al., 1977; UCKUN FM, 1990).

* D. R. FORSDYKE (1995) weist in seiner historischen Betrachtung *The origins of the clonal selection theory of immunity as a case study for evaluation in science* (FASEB J 9, 164-166, 1995) auf die führende Rolle von P. EHRLICH bei der Formulierung der klonalen Selektionstheorien hin und moniert, dass seine Ideen in vielen Publikationen (auch in solchen Arbeiten, die später mit Nobelpreisen ausgezeichnet wurden) keine oder zu wenig Beachtung finden; s. a. WITEBSKY E (Ann NY Acad Sci 59, 168-181, 1954), SÖDERQVIST T (J Hist Biol 27, 481-529, 1994), SILVERSTEIN AM (Cell Immunol 194, 213-221, 1999).

Die B-Zellentwicklung läuft über verschiedene Stadien mit charakteristischen Oberflächenmarkern. Der spezifische Antigenrezeptor hat die Struktur eines Antikörpermoleküls (2 schwere und 2 leichte Ketten mit jeweils variablen, antigenbindenden und konstanten Regionen). Während der B-Zellreifung werden nacheinander Gensegmente aus dem Gesamt-Repertoire für die schwere Kette und die leichte Kette miteinander kombiniert und im Verlauf der Reifung/Differenzierung immer wieder rearrangiert, so dass am Ende die reifen B-Zellen eine sehr grosse Diversität an Antigenrezeptoren aufweisen (TONEGAWA S, 1983; RAJEWSKY K, 1996).

Mit der Aufklärung der Basisstruktur der Antikörper zeigte sich, dass deren Spezifität abhängig ist von den jeweiligen Aminosäuresequenzen in den amino-terminalen Regionen sowohl der leichten als auch der schweren Ketten des Gesamtmoleküls. Das ganze Repertoire der Antikörperspezifitäten scheint demnach abgebildet zu werden von der grossen Vielfalt von Aminosäuresequenzen im Bereich der variablen Immunglobulinabschnitte. Andererseits wurde herausgefunden, dass im IS die Antigen-Antikörpererkennung nicht unbedingt perfekt sein muss und dass die Bindungsstellen mit mehr oder weniger Präzision auch eine grössere Anzahl von ähnlichen Antigenen erkennen kann. Aus der grossen Fülle wissenschaftlicher Arbeiten über Antikörpermoleküle, zelluläres Immunsystem und die Wege der Immunantwort (humoral oder zellulär) wird an dieser Stelle auf die frühen experimentellen Berichte verwiesen (PORTER RR, 1959; EDELMAN GM, 1959; GOVAERTS A, 1960; MILLER JFAP, 1961; REIF AE and ALLEN JMV, 1964; GOWANS JL and MCGREGOR DD, 1965; HILSCHMANN N and CRAIG LC, 1965; CLAMAN HN et al., 1966; VALENTINE RC and GREEN NM, 1967; MITCHELL GF and MILLER JFAP, 1968; BOSMA M and WEILER E, 1970; RAFF MC, 1970; KUHLMANN WD und AVRAMEAS S, 1972; LEFKOVITS I, 1972; KÖHLER G und MILSTEIN C, 1975; KUHLMANN WD und AVRAMEAS S, 1975; KUHLMANN WD et al., 1975; PARISH CR, 1996).

Die Frage nach der Anzahl der Gene für die Synthese aller erdenklichen Antikörperspezifitäten war lange ungeklärt. Heute weiss man, dass die Antikörpervielfalt nicht allein durch das Genom der Ausgangszelle bestimmt wird als vielmehr durch das Repertoire der Proteine (Proteom) in den Immunzellen. Die reine Zahl der Gene bestimmt nicht Umfang und Funktion der Proteine, es sind dies vornehmlich posttranskriptionelle und posttranslationelle Prozesse. Für die Synthese eines hochspezifischen Antikörpers existiert kein eigenständiges Gen, d.h. die Antikörper (Rezeptor) synthetisierenden Zellen enthalten sinnvollerweise keinen fertigen Antikörper-Gensatz, sondern einen Bausatz von Genkomponenten, die während der Zellreifung in einem „DNA-Rearrangement“ viel-fältige Kombinationen ermöglichen und somit eine fast unendlich grosse Zahl von spezifischen Antikörper- und Rezeptormolekülen hervorbringen können.

Genetische Mechanismen wie Rekombination und Hypermutation kennzeichnen die B-Zellreifung. Somatische Rekombinationen für die H- und L-Immunglobulinketten treten bereits in der frühen Differenzierungsphase auf, wenn B-Zellklone (mit membranständigen IgM Molekülen) entstehen, aber noch vor der Interaktion mit Antigen. Beim ersten Antigenkontakt solcher Progenitor B-Lymphozyten reagiert eine Fraktion der B-Zellen (bei ausreichender Affinität für das Antigen) mit einer primären Antikörperantwort und einer Fraktion von Memory B-Zellen. Ausgewählte B-Zellen proliferieren dann zu Antikörper produzierenden Plasmazellen, in dessen Verlauf ein Immunglobulin-Klassen-Switch erfolgt. Diese Antikörper zeichnen sich in der Regel durch eine niedrige Affinität aus.

Im Verlauf der Entwicklung von Memory B-Zellen wird ein Zustand aktiver Hypermutation erreicht. Stufenweise werden immer besser passende Rezeptoren mit höherer Affinität gebildet, so dass die Memory B-Zellen einen selektiven Proliferationsvorteil gewinnen und sich zu Plasmazellen differenzieren (sekundäre Immunantwort). Die sezernierten Antikörper mit reifem Isotyp zeichnen sich schliesslich aus durch eine hohe Affinität und starker somatischer Mutation in den V-Regionen. In ihren variablen Regionen (Aminosäuresequenzen) unterscheiden sich diese Antikörper von denen, die in den Stammzellen vorgelegen haben. Der gesamte Vorgang wird als Affinitätsreifung der Antikörper bezeichnet (JERNE NK, 1951; EISEN HN und SISKIND GW, 1964; TONEGAWA S et al., 1974; TONEGAWA S et al, 1977; BOTHWELL ALM et al., 1981; MCKEAN D et al., 1984; RUDIKOFF S et al., 1984; SABLITZKY F et al., 1985; MEYER-HERMANN ME et al., 2006; ALLEN CD et al., 2007; SCHWICKERT TA et al., 2007; TARLINTON DM, 2008; VICTORA GD et al., 2010). Vor allem die

Beschreibungen der somatischen Theorie durch TONEGAWA (TONEGAWA S et al., 1974, 1977, 1983) waren ein echter Durchbruch für das Verständnis der Antikörperbildung.

Gegen fremde Bestandteile wie Bakterien, Viren, Proteine etc. reagiert das IS mit der Produktion von Antikörpern. Die Frage nach der Art, wie die Immunantwort geregelt wird, um überschüssige Reaktionen zu vermeiden und im Körper eine Harmonie aufrechtzuerhalten, hat viele Forscher beschäftigt. Viele Untersuchungen haben zeigen können, dass der Körper für ein Äquilibrium sorgt, indem er die Dynamik der Immunantwort durch die Bildung von Antikörpern gegen seine eigenen Antikörper zügelt. Die variablen Abschnitte von Antikörpern wirken selbst wie Antigene und rufen die Bildung von Anti-Antikörpern hervor. Das Phänomen der Bildung von Anti-Antikörpern wurde zunächst an monoklonalen Myelomantikörpern untersucht (SLATER RJ et al., 1955). Im Tiermodell wurde später festgestellt, dass Antikörpermoleküle von immunisierten Tieren auf andere Tiere „antigen“ wirken und dadurch die Bildung von spezifischen Anti-Antikörpern provozieren (KUNKEL HG et al., 1963; OUDIN J und MICHEL M, 1963; OUDIN J und MICHEL M, 1969; KUNKEL HG et al., 1983).

Die variablen Abschnitte der Antikörper sind also einerseits Bindungsstelle für Antigene und sie sind andererseits durch ein „antigenes Profil“ gekennzeichnet (ein molekularer Satz von Epitopen, der als Idiotyp bezeichnet wird; ein idiotypisches Epitop wird Idiotop genannt), gegen das anti-idiotypische Antikörper induziert werden können. Das bedeutet, dass der variable Abschnitt eines Antikörpers aus mehreren idiotypischen Bereichen besteht, gegen die verschiedene anti-idiotypische Antikörper gebildet werden können. Diese individuellen Idiotypen zusammen, also die Idiotypen eines gegebenen Antikörpermoleküls, bilden den Idiotop. Der Idiotyp eines Antikörpermoleküls umfasst demnach einen Satz von verschiedenen immunogenen Idiotopen mit immunregulatorischer Wirkung (BONA C und KOHLER H, 1983; RAJEWSKY K und TAKEMORI T, 1983; GREENE MI und NISONOFF A, 1984; KÖHLER H et al., 1984).

Wenn man das IS kann als Netzwerk betrachtet, das aus Antikörpern und ihren regulativen Anti-Idiotypen besteht, dann wird beim Anstieg solcher anti-idiotypischer Antikörper und ihren zugehörigen Zellen ein suppressiver Effekt entstehen, der die Synthese der ursprünglichen Idiotypen unterdrückt. Dieses Modell lässt sich auch auf die T-Zellregulation anwenden. Das idiotypische Netzwerk aus B- und T-Lymphozyten verfügt demnach über regulatorische Eigenschaften: ein komplexes Netz aus stimulierenden und supprimierenden Lymphozyten (JERNE NK, 1974; RAFF M, 1977; JERNE NK et al., 1982). Im Gegensatz zu dieser Theorie steht die Auffassung, dass für die Immunregulation lymphozytäre Subpopulationen und regulative Zytokine ausreichen. Der direkte experimentelle Beweis für ein fundamentales idiotypisches Netzwerk steht noch aus (COHN M, 1986; LANGMAN RE und COHN M, 1986; DE BOER RJ und HOGEWEG P, 1989).

Die dynamischen Prozesse im Immunsystem mit seiner Antwort gegen fremde Stoffe sind eine ständige Herausforderung für die eigene Regulation und müssen im Gleichgewicht stehen mit den a priori antigenen Eigenschaften der eigenen Körperbestandteilen (Selbst-Antigene). Aus der klinischen Perspektive führen genetische und erworbene Defekte im IS sowie Dysregulationen zwangsläufig zu einer komplexen Variabilität von Pathologien und Krankheitsbildern (ELGERT KD, 2009; BRADLEY J and MCCLUSKEY J, 1997; JANEWAY CA et al., 2001; ROSE NR und MACKAY IR, 2006; ABBAS AK et al., 2009).

Aufgaben des Immunsystems – Das IS dient, wie eingangs erwähnt, der Aufrechterhaltung der körperlichen Integrität durch Abwehr von Krankheitserregern und durch „housekeeping“ der Körperstrukturen einschliesslich Wundheilung und Modulation von Reparaturvorgängen. Die eingesetzten Prinzipien folgen im Idealfall einem Grundschema, das vereinfacht dargestellt werden kann:

- **Erkennung von Fremd und verändertem Selbst** z.B. Krankheitserreger, Transplantate, Neoantigene, sonstige Fremdstoffen.
- **Eliminierung** durch Antigenaufnahme, Antigen-Processing und Zytotoxizität.
- **Toleranz für „Selbst-Antigene“** durch zelluläre und humorale Mechanismen.
- **Lernfähigkeit (Gedächtnis)** durch Erinnerungsvermögen bei erneutem Kontakt mit demselben Antigen.

Die Aufgaben der Schutzfunktion verteilen sich auf die unspezifische und die spezifische Immunität. Die unspezifische Immunität wird auch als angeborene Immunität bezeichnet. Es handelt sich um den evolutionär ältesten Teil des IS und ermöglicht dem Körper eine schnellgreifende Abwehr im Sinne einer ersten Verteidigungslinie (SILVERMAN N und PAQUETTE N, 2008). Während dieser Abwehrzeit kann dann der Wirtsorganismus eine ggf. erforderlich werdende antigenspezifische Immunabwehr aufbauen. Mechanismen der unspezifischen Immunität führen zur sog. Paramunität, mit der der erworbene Zustand eines nichterreger- und nichtantigenspezifischen Schutzes des Individuums gegenüber Infektionserregern und Antigenen bezeichnet wird. Dieser Schutzmechanismus hält unterschiedlich lange an und ermöglicht dem IS eine Vorlaufzeit zur Entwicklung der antigenspezifischen Immunabwehr. Der Ablauf einer strukturierten Lymphozytenaktivierung im adaptiven IS wird durch zahlreiche und gezielte Aktionen des angeborenen IS beeinflusst (IWASAKI A und MEDZHITOV R, 2004; LIU KJ, 2006; IWASAKI A und MEDZHITOV R, 2010). Paramunität umfaßt sowohl humorale als auch zelluläre Elemente:

- **Humorale Elemente** z.B. Komplementsystem, Zytokine, Akute-Phase-Reaktion etc. und
- **Zelluläre Elemente** z.B. Makrophagen, dendritische Zellen, Granulozyten, Mastzellen.

Humorale Faktoren und Abwehrzellen bilden ein gemeinsames Abwehrsystem. Im Zentrum steht das Komplementsystem, das für die Erkennung von Mikroorganismen von grosser Bedeutung ist. Die Aktivierung und Bindung von Komplementmolekülen an Pathogene wirken als Opsonine und sind der Schlüssel für die nachfolgende Zerstörung durch Phagozytose. Bei diesem Prozess kommt es zur Aktivierung von toxischen Produkten (e.g. reaktiver Sauerstoff, Peroxide, Stickoxide) und Enzymen (e.g. Oxidasen, Peroxidasen), die teils intrazellulär und teils extrazellulär wirken. Zusammen mit den Spaltprodukten der Komplementkaskade entstehen chemotaktische Phänomene und Entzündungsreaktionen. Im Rahmen von sog. bystander Effekten kann nicht zuletzt auch das umliegende Gewebe beschädigt werden.

Die dendritischen Zellen (STEINMAN RM und COHN ZA, 1973) nehmen eine besondere Stellung bei der Abwehr von Pathogenen ein. Sie entstammen dem Knochenmark, gehören zu einer eigenen Zelllinie und umfassen mehrere Subsets. Dendritische Zellen sammeln während ihrer Wanderung pathogene Bestandteile und defekte Zellelemente aus der Umgebung auf und transferieren ihre Informationen an das adaptive IS, indem sie die antigenen Bruchstücke nach der Aufbereitung den T-Lymphozyten präsentieren.

Eckpfeiler der angeborenen Immunität schliessen die bereits in der Keimbahn angelegten zellulären Rezeptoren ein, die als Pattern Recognition Rezeptors (PRP) bezeichnet werden (JANEWAY CA, 1989). Zu diesen zählen die Toll-like Rezeptoren (TLRs). PRPs werden bei der Erkennung bestimmter molekularer Strukturen auf den Oberflächen von Pathogenen aktiviert (AKIRA S et al., 2001; AKIRA S et al., 2006; IWASAKI A und MEDZHITOV R, 2010). Die Pathogen assoziierten Strukturen werden auch als Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMP) bezeichnet und kommen beim Wirt gewöhnlich nicht vor (als PAMPs gelten z.B. Lipopolysaccharid, Peptidoglycan, Lipoteichonsäure).

TLRs wurden zuerst in der Drosophila Fliege beschrieben, die eine angeborene Immunantwort erzeugen. Toll und Toll-like Rezeptoren sind Typ I transmembrane Proteine mit extrazellulären leucinreichen „Repeats“ und einer zytoplasmatischen TIR Domäne (Toll/IL-1 Rezeptor). Die TIR Domäne gleicht dem intrazellulär gelegenen Anteil der IL-1 Rezeptorfamilie. Bei der Bindung extrazellulärer Domänen an spezifische PAMPs kommt es zu Veränderungen der intrazellulären Domäne mit Auslösung einer Kette von Signalen einschliesslich Zytokin-Modulation und Interferon stimulierter Genregulation mit Freisetzung von inflammatorischen Antworten und antimikrobiellen Agentien (HASHIMOTO C et al., 1988; LEMAITRE B et al., 1996; POLTORAK A et al., 1998; TAKEDA K and AKIRA S, 2003; TAKEDA K and AKIRA S, 2005; LEMAITRE B und HOFFMANN J, 2007).

Spezifische Immunität ist die erworbene, anpassungsfähige (adaptive) Immunität des Individuums, gleichsam der maßgeschneiderte Schutz gegen Fremdstoffen einschliesslich Krankheitserregern. Dieser erworbene Schutz ist im Gegensatz zur Paramunität immer antigenspezifisch. Auch das adaptive Immunsystem ist zweiteilig mit zellulären Elementen und humoralen Faktoren aufgebaut.

- **Humorale Immunschutz:** unter humoralem Schutz werden die antigenspezifischen Antikörper der verschiedenen Immunglobulinklassen subsumiert.

- **Zellulärer Immunschutz:** der zelluläre Immunschutz umfasst die antigenspezifischen Immunzellen des Körpers, bestehend aus den T- und B-Lymphozyten mit ihren Memory-Subsets, den Gedächtniszellen.

Funktionell sind Paramunität und spezifische Immunität eng miteinander verbunden.

Antigenspezifische Immunzellen – Bei den zellulären Trägern der antigenspezifischen Immunität wird zwischen T- und B-Lymphozyten unterschieden. Die im Thymus gereiften T-Zellen entwickeln sich zu CD4⁺ und CD8⁺ Lymphozyten, i.e. den Helfer T-Lymphozyten (CD4) und den zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8). Helferzellen unterstützen durch direkten Kontakt und durch Sekretion von Zytokinen die Funktion zytotoxischer T-Zellen, aber auch der Makrophagen und der B-Lymphozyten (Aktivierung, Proliferation, Reifung). Die Aufgabe der CD8 positiven T-Zellen umfasst die Erkennung und Abtötung von Zellen mit körperfremden oder veränderten Genprodukten (z.B. Virus befallene Zellen, Tumorzellen).

Die Ausbildung der adaptiven Immunität ist eng gekoppelt mit dem HLA-System (humanes Leukozyten-Antigen-System). Das HLA-System (MHC-I und MHC-II Moleküle) ist ein hochpolymorphes Alloantigensystem von besonderer Bedeutung für die Antigenerkennung und für die Auslösung der Immunantwort (BABBITT BP et al., 1985; LANZAVECCHIA A, 1985; SCHWARTZ RH, 1985; BJORKMAN PJ und PARHAM P, 1990; BRODSKY FM und GUAGLIARDI LE, 1991; GOLDBERG AL und ROCK, KL, 1992; CARSON RT et al., 1997; WATTS C, 2001). Die zellständigen HLA-Moleküle werden durch eine Vielzahl von Genen des MHC-Komplexes (Major Histocompatibility Complex) kodiert (ROBINSON J et al., 2009; HLA database <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>). HLA-Antigene sind darüber hinaus von klinischer Bedeutung, weil sie verantwortlich sind für die Abstossung von Organtransplantaten. Der individuelle MHC-Typ spielt auch eine Rolle bei der Entstehung von diversen Krankheitsbildern (Krankheitsdisposition).

Man unterscheidet zwei Klassen von HLA-Antigenen: a) HLA-Klasse I und b) HLA-Klasse II. Die HLA-Klasse I Antigene werden von den MHC-Gen-Loci HLA-A, HLA-B und HLA-C gebildet, die HLA-Klasse II Antigene von den MHC-Gen-Loci HLA-DP, HLA-DQ und HLA-DR. Die zelluläre Verteilung der HLA-Antigene zeigt einige Besonderheiten. Während HLA-Klasse I Antigene auf allen kernhaltigen Zellen vorkommen, sind die HLA-Klasse II Antigene nur auf bestimmten Zellen präsent, z.B. bei solchen Zellen, die der Funktion der „Antigen-Präsentation“ (B-Lymphozyten, Monozyten/Makrophagen, dendritische Zellen) dienen. Die dendritischen Zellen sind potente Stimulatoren der T-Zell assoziierten Immunantwort (STEINMAN RM und COHN ZA, 1973; SCHULER G und STEINMAN RM, 1985)

- **MHC-Klasse I Moleküle** bestehen strukturell aus einer schweren variablen Kette (44 kDa) und einer leichten Kette (12 kDa); die leichte Kette ist identisch mit dem beta-2-Mikroglobulin.
- **MHC-Klasse II Moleküle** bestehen aus einer Alpha-Kette (30 kDa) und einer Beta-Kette (35 kDa).

Antigenpräsentation – T-Lymphozyten tragen für die Erkennung antigener Molekülstrukturen spezifische Rezeptoren auf ihren Zelloberflächen (MARRACK P et al., 2008; KRANGEL MS, 2009). Der Erkennungsvorgang erfolgt dabei immer im Zusammenwirken mit einem MHC-Molekül (entweder der Klasse I oder der Klasse II). Im Falle von neu synthetisierten Antigenen (im Rahmen einer Virusinfektion oder bei der Entstehung antigener Strukturen während der Tumorgenese) werden die betreffenden Antigenstrukturen innerhalb der Zelle zunächst an ein MHC-Molekül Klasse I gebunden, an die Zelloberfläche transportiert und dort den CD8-positiven Lymphozyten präsentiert. Extrazelluläre Antigene werden über einen anderen Weg dem IS angeboten, indem diese zunächst von antigenpräsentierenden Zellen (z.B. dendritische Zellen, Makrophagen, B-Zellen) aufgenommen, intrazellulär prozessiert und zusammen mit einem MHC-Molekül der Klasse II auf der Zelloberfläche den CD4-positiven T-Lymphozyten angeboten werden (HARDING CV und UNANUE ER, 1990; LANZAVECCHIA A, 1990; BRACIALE TJ und BRACIALE VL, 1991; BRODSKY FM und GUAGLIARDI E, 1991; BRODSKY FM, 1992).

Die spezifischen Antigenrezeptoren auf den Oberflächen von B-Lymphozyten werden strukturell und funktionell den Antikörpermolekülen zugeordnet. Durch Kontakt mit passenden Antigenstrukturen werden die B-Zellen aktiviert. Im Laufe der B-Zellreifung werden grosse Mengen an spezifischen Antikörpern synthetisiert und für die humorale Immunabwehr sezerniert (weitere Einzelheiten s.o. Antikörperdiversität).

Jeder erste Antigenkontakt führt sowohl bei T- als auch bei B-Lymphozyten zu Differenzierungsvorgängen, an deren Ende die reifen, differenzierten Effektorzellen mit ihren Aufgaben stehen. Zusätzlich differenzieren sich aus den jeweiligen Zellpools sog. Memory-Zellen, die bei erneutem Antigenkontakt für eine beschleunigte Immunantwort zur Verfügung stehen. Darüber hinaus können Memory-Zellen sehr schnell Zellpopulationen für die Bereitstellung von hochaffinen und hochaviden Antikörpern bzw. Rezeptoren generieren (FISHMAN MA und PERELSON AS, 1995; ARPIN C et al., 1997; ANTIA R et al., 1998; SLIFKA MK und AHMED R, 1998; MCHEYZER-WILLIAMS LJ und MCHEYZER-WILLIAMS MG, 2005)

Reifung der Immunantwort – Voraussetzung für die adaptive Immunität ist immer (und ganz im Gegensatz zur Paramunität) die spezifische Antigenpräsenz mit dem Paradigma, dass es ohne Antigen keine Immunantwort und somit auch keine Immunreaktion gibt. Für die klinische Betrachtung kann vereinfacht abgeleitet werden, dass sich für eine Vielzahl von Erkrankungen die jeweilige klinische Symptomatik erst durch akute oder chronische Immunreaktionen ergibt (PETER HH und PICHLER WJ, 1996; JANEWAY CA et al., 2001; ROSE NR und MACKAY IR, 2006; MURPHY KP et al., 2008).

Für den Ablauf einer Immunantwort (Sensibilisierung, Hochfahren der Immunantwort und Abschalten der Prozesse) koordiniert das immunologische Netzwerk mindestens vier Schritte:

- **Antigenaufnahme und Antigen-Processing** durch dendritische und phagozytierende Zellen mit Aufnahme, Processing von Antigenen sowie Präsentation von Epitopen an antigen-spezifische Zellen.
- **Antigenerkennung** durch T- und B-Zellen, die auf ihren Zelloberflächen antigen-spezifische Rezeptoren tragen (TCR, Immunglobuline).
- **Zelluläre Kooperation** mehrerer Zellarten (z.B. Antigen präsentierende Zellen mit Helfer- und Zytotox./Suppressorzellen), jeweils mittels kompatibler HLA-Determinante der Klasse II und der Klasse I und akzessorischer Oberflächenmoleküle.
- **Regulation** der zellulären und humoralen Abläufe durch Signalstoffe (Lymphokine, Zytokine, Anti-Idiotypie), die der Zelldifferenzierung, der Zellreifung und dem geregelten Abschalten der Immunantwort (Apoptose) dienen; für eine Boosterreaktion bleiben Gedächtniszellen zurück.

Die Auslösung einer Immunantwort wird durch die Unterscheidung von „selbst“ und „nicht-selbst“ getragen und läuft im Rahmen eines Identifikationsvorganges mit Hilfe der HLA-Antigene ab. Jede Person besitzt eine individuelle Kombination von HLA-Antigenen, die vom IS als „selbst“ erkannt wird. Andere Kombinationen (fremdes Gewebe, kanzerös veränderte Zellen, Bakterien, Virus infizierte Zellen) gelten als „fremd“.

Im Fall einer Virusinfektion werden synthetisierte virusspezifische Proteine in der befallenen Zelle an neu synthetisierte HLA-Moleküle der Klasse I gebunden, an die Zelloberfläche transportiert und auf der Membranaussenseite präsentiert. Die neuen Eigenschaften solcher Zellen werden von zytotoxischen T-Lymphozyten (mittels eines spezifischen Rezeptors) erkannt, wodurch der Zerstörungsprozess eingeleitet wird. Die Zytolyse funktioniert nur dann, wenn die an das Fremdanigen gebundenen HLA-Moleküle mit denen der T-Lymphozyten identisch sind (HLA-Restriktion).

Einige Zellen des IS, i.e. die B-Lymphozyten, können Fremdanigene über ihre spezifischen Rezeptoren direkt erkennen. Die T-Helferzellen wiederum benötigen für ihre Aktivierung Hilfe durch andere Zellen des IS, die man als Antigen präsentierende Zellen (APC) bezeichnet. Fremdanigene werden von diesen Zellen durch Phagozytose aufgenommen, fragmentiert, mit HLA-DR Molekülen markiert und an die Zelloberfläche transportiert. Dort werden diese Antigenfragmente zusammen mit den HLA-DR Molekülen als Komplex den T-Helferzellen präsentiert; auch hier besteht eine MHC/HLA-Restriktion. Die Bindung des Antigenkomplexes an den zellständigen T-Zellrezeptor und unter

Mitwirkung weiterer (nicht-antigenspezifischer) akzessorischer Rezeptoren und Liganden leitet die antigenspezifische Aktivierung der T-Zellen ein. Der Aktivierungsvorgang führt zur Freisetzung von Zytokinen und treibt die Immunantwort gegen das spezielle Fremdantigen an: klonale zelluläre Expansion, Aktivierung/Reifung von B-Zellklonen mit Antikörpersynthese, auch Reifung von Antigen stimulierten zytotoxischen T-Zellen.

Die B-Zellentwicklung ist gekennzeichnet durch B-Zellproliferation und Reifung der Antikörperspezifität/Affinität einschliesslich Immunglobulin-Klassenwechsel und Sekretion der Antikörper. Die Isotypenvielfalt (IgG, IgA, IgM, IgE) kommt durch mehrere Gen-Rearrangements während des Reifungsprozesses zustande. Die resultierenden Antikörper vermitteln in der Blutzirkulation ihre Abwehrfähigkeit über Neutralisation, Opsonisierung und Komplementaktivierung. Am Ende steht die Ingestion der durch die Antikörper und Komplement beladenen Fremdantigene/Zellen durch phagozytierende Zellen.

Immunantworten unterliegen der Regulation, um überschüssige Reaktionen zu vermeiden. Natürliche und induzierte regulatorische T-Zellen (Tregs) kontrollieren Toleranz, physiologische und pathophysiologische Immunantworten, wobei der Vorgang vornehmlich durch Sekretion von Zytokinen erfolgt. Die Rolle von Idiotypie und Anti-Idiotypie wurde oben beschrieben. Nach der erfolgreichen Entfernung von antigenen Strukturen werden die meisten Immunzellen eliminiert. Einige überleben jedoch als sog. Gedächtniszellen und können bei erneutem Kontakt sofort und verstärkt reagieren. Das erworbene immunologische Erinnerungsvermögen des IS ist die Schlüsselfunktion des individuellen Schutzes vor Pathogenen und antigenen Strukturen, die zu Krankheiten führen können (ZANETTI M und CROFT M, 2001; AHMED R und ROUSE BT, 2006).

An der Aktivierung, Inhibition und Apoptose von Zellen des IS sind kostimulierende Signale durch verschiedene akzessorische Oberflächenmoleküle (CD2, CD28, CD 40, CD80/86, CD152 u.a.) beteiligt. Es handelt sich um invariable Transmembranstrukturen für die Vermittlung von Zell-zu-Zell-Kontakten, deren Ausprägung je nach Funktionszustand unterschiedlich stark ist. Die Oberflächenmoleküle treten miteinander in Wechselwirkung und vermitteln Signale in das intrazelluläre Milieu (BIERER BE et al., 1989; BANCHEREAU J et al., 1994; BUTCHER EC und PICKER LJ, 1996; VAN KOOTEN C und BANCHEREAU J, 1996; KINDLER V und ZUBLER RH, 1997; LIU YJ und BANCHEREAU J, 1997; KAIZUKA Y et al., 2009). Darüber hinaus steuert das Endothel des lokalen Blutgefässsystems durch selektive Expression von Adhäsionsmolekülen die gewebliche Verteilung der Immunzellen („Homing“, Rezirkulation).

Das Immunsystem ist in seinen Reaktionszuständen flexibel. Es zeigt eine Kompartimentalisierung insofern, als in unterschiedlichen Organen zum gleichen Zeitpunkt verschiedene Reaktionsfähigkeiten vorliegen können. Die Immunantwort ist durch eine Dichotomie der T-Helferzell-Antwort gekennzeichnet. Es gibt einen T-Helfer Typ-1 und einen T-Helfer Typ-2 Reaktionstyp (s. unten). Beide Helfer-Zelltypen werden wechselseitig durch Zytokine gehemmt oder gefördert (MOSMANN TR et al., 1986; RINCON M und FLAVELL RA, 1997; BONECCHI R et al., 1998; SCHAEERLI P et al., 2000; FAZILLEAU N et al., 2009).

Zytokine – Die Bezeichnung „Zytokin“ ist ein generischer Begriff für eine Gruppe von löslichen Proteinen und Peptiden, die als humorale Regulatoren, ähnlich wie Hormone, im nano- und pikomolaren Konzentrationsbereich funktionelle Aktivitäten einzelner Zellen und Gewebe beeinflussen. Entstehung und Regulation einer Immunantwort wird von zahlreichen Zytokinen, sezerniert von verschiedenen Zelltypen unter dem Einfluss von einem Panel von Stimuli, moduliert. Zytokine und ihre entsprechenden Zytokinrezeptoren sind unentbehrliche Mediatoren der Zellproliferation und Zelldifferenzierung einschliesslich der Regulation und Ausprägung von Immunantworten. Ausserdem partizipieren Zytokine an den verschiedenen Entzündungsabläufen.

Im Immunsystem zählen zu den Zytokinen im engeren Sinn die Interleukine, Lymphokine, Monokine, Interferone, Kolonie-stimulierenden Faktoren (Colony stimulating factors, CSF), Chemokine und eine Reihe weiterer Proteine (THÈZE J, 1999; DINARELLO CA, 2007). Zytokine haben ein breiteres Wirkungsspektrum als Hormone, d.h. das Spektrum der Zielzellen ist größer. Anders als Hormone

werden Zytokine nicht in spezialisierten Zellen spezieller Organe synthetisiert. Als sezernierte Proteine können Zytokine ihre biologische Funktion auch an entfernter Stelle ausüben. Einige Zytokine verhalten sich wie klassische Hormone, indem sie systemisch wirken und z.B. Phänomene wie Entzündung, Akute-Phase-Reaktion, septischen Schock und Wundheilung auslösen. Zytokine sind auch ein Teil des neuro-immunologischen Netzwerkes.

In Abhängigkeit vom exprimierten Zytokinmuster lassen sich sog. TH1 (Typ-1) und TH2 (Typ-2) Zytokine unterscheiden. Sie werden von zwei unterschiedlichen Subpopulationen von CD4⁺ T-Lymphozyten sezerniert und bestimmen dadurch das Zustandekommen einer humoralen oder zell-vermittelten Immunantwort:

- **Typ-1 Helferzellen** sezernieren (im Gegensatz zu den Typ-2 Helferzellen) IL-2, IFN- γ und TNF- β etc. und
- **Typ-2 Helferzellen** wiederum sezernieren (im Gegensatz zu Typ-1 Helferzellen) IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13, um einige Beispiele zu nennen.

Ein weiteres wichtiges Zytokin, das proinflammatorische Zytokin IL-12, wird von phagozytierenden Zellen, B-Lymphozyten und anderen Antigen-präsentierenden Zellen produziert. Dieses Zytokin moduliert die adaptive Immunität durch favorisierte Generation von TH1 Zellen (Differenzierung aus TH0 Lymphozyten) und die Induktion der IFN- γ Synthese. In diesem Sinne wirkt auch noch ein weiteres Zytokin, das IL-18 (sezerniert von aktivierten Makrophagen), das ebenfalls die IFN- γ Synthese in TH1 Lymphozyten induziert.

Die unterschiedlichen Zytokinmuster korrespondieren mit verschiedenen Effektor-Funktionen:

- **TH1 Subpopulation** vermittelt speziell die klassische zell-vermittelte Immunreaktion (DTH und Aktivierung von CD8⁺ Lymphozyten) und ist besonders für die Abwehr von Viren und intrazellulären Pathogenen prädestiniert.
- **TH2 Subpopulation** hat primär eine Helferfunktion für die B-Zell Aktivierung und verstärkt die humorale Immunantwort (Sekretion von Antikörpern).

Beide Subpopulationen werden gegenseitig durch die von ihnen sezernierten Zytokinen kontrolliert, z.B.

- **IFN- γ** reguliert TH2 Klone nach unten.
- **IL-10** supprimiert TH1 Funktionen.

Der antagonistische Eingriff beeinflusst einerseits die unterschiedlichen Funktionen und wirkt sich andererseits auch auf die Proliferation der jeweiligen Subpopulationen aus.

Immunpathologie – Die klinische Relevanz des IS mit seinen vielfältigen Reaktionsmöglichkeiten wird durch eine Vielzahl von Krankheitsbildern verdeutlicht, die auf Dysregulation, Defekte oder Entartung basieren (STRACHAN DP, 1989; PETER HH und PICHLER WJ, 1996; LEFFEL MS et al., 1997; JANEWAY CA et al., 2001; ROSE NR und MACKAY IR, 2006; MURPHY KP et al., 2008; OKADA H et al., 2010). Störungen des IS sind entweder angeboren oder werden im Laufe des Lebens erworben, oft auf der Grundlage einer genetischen Disposition für Hyporeaktivität oder Hyperreaktivität.

Fehlregulierte, überschießende Reaktionen sehen wir beispielsweise bei Allergien und chronischen Entzündungen. Störungen bei der Immuntoleranz lassen Autoimmunkrankheiten entstehen, und Immundefekte führen zu gehäuften Infektionen. Leukämien und Lymphome sind maligne Entartungen des IS. Eine Besonderheit stellt die Beeinflussung des IS durch exogene Stoffe dar.

Natürliche und synthetische Stoffe sind in der Lage, das IS zu modulieren. Abgesehen von den sog. immuntoxikologischen Substanzen, zu denen Schwermetalle, Benzol-Derivate, Aldehyde, Reizgase, Dioxine, polychlorierte Biphenyle u.a. zählen, sind auch physikalische Noxen (Strahlen) als Ursache für Störungen des IS zu nennen, die zu umweltbezogenen Erkrankungen führen können (MILLER CS, 1992; JAMES RC et al., 1993; BAJ Z et al., 1994; BUCHWALD D und GARRITY D, 1994; ESSER C, 1994; TAKENAKA H et al., 1995; KUBICKA-MURANYI M et al., 1996; NIX WA, 1999; POWELL JJ et al., 1999). Andererseits werden aber auch immunmodulierende Effekte (Immunstimulation und Immunsuppression) in bestimmten Krankheitsfällen therapeutisch genutzt.

Die einzelnen Komponenten des IS stehen normalerweise in einem ausgewogenen Gleichgewicht. Somit überrascht es nicht, dass überschießende Reaktionen und Entgleisungen des IS ständige Begleiter des klinischen Alltags sind. Zu den meist bekannten Krankheitsbildern gehören Allergien, lymphatische Neoplasien, Autoimmunität und rezidivierende/chronische Infektionskrankheiten, wobei jede Ursache für sich in unterschiedliche Entzündungserscheinungen münden kann. Das IS führt dabei stets eine besondere Art von Regie, geprägt durch die Dominanz von Mediatoren, die bei den jeweiligen Reaktionsabläufen entstehen.

Die physiologischen und von uns unbemerkt ablaufenden Immunreaktionen sind in der Regel nicht Gegenstand der Klinik. Es sind vielmehr die erwähnten überschießenden Immunreaktionen, die zu Erkrankung führen. Schon um 1900 beschäftigten sich Forscher mit den Phänomenen von Hypersensitivität und Anaphylaxie. Experimentelle und klinische Beobachtungen konnten schon früh auf humorale und zelluläre Ereignisse zurückgeführt werden. Als Ausgangspunkt für die in der Folgezeit teils heftig diskutierten Mechanismen der Hypersensitivität gelten die Beobachtungen von E von BEHRING und S KITASATO (1890) sowie von R PORTIER und C RICHET (1902) (z.B. nachzulesen bei U FRIEDEMANN [1909], CE von PIRQUET [1911], C PRAUSNITZ und H KÜSTNER [1921], R OTTO [1922]). Ein schlüssiges Konzept fehlte jedoch für lange Zeit. Nachdem klar war, dass die sog. Hypersensitivitätsreaktionen den Status einer Sensibilisierung (presensitized immune state) erfordern, konnten schliesslich Formulierungen für die verschiedenen „allergischen“ Reaktionsformen definiert werden, die noch heute ihre Gültigkeit haben. Nach GELL und COOMBS (GELL PGH und COOMBS RRA, 1963) werden überschüssende Immunreaktionen in vier Typen von Hypersensitivität unterschieden, die sich im Grunde nur quantitativ von den jeweiligen klinisch inapparenten Reaktionen (Normergie) unterscheiden.

Die vier klassischen Überempfindlichkeitsreaktionen in der Einteilung nach Gell und Coombs:

Typ I:	Allergie vom Soforttyp, IgE-vermittelte Hypersensitivität, Anaphylaxie. Freisetzung von Histamin unter Vermittlung von IgE. Der Reaktionseintritt erfolgt nach wenigen Sekunden bis Minuten. Klinik: Urtikaria, Quincke Ödem, Asthma, anaphylaktischer Schock.
Typ II:	Zytotoxischer Typ, Antikörper abhängige Zytotoxizität (ADCC), Zytolyse durch Immun-komplexbildung zwischen Zellmembranantigenen und spezifischen Antikörpern (IgG, IgM); IgG/IgM-vermittelte Hypersensitivität unter Mitwirkung von Komplement, NK-/K-Zellen und Makrophagen. Reaktionseintritt nach Stunden bis Tagen. Klinik: Agranulozytose, hämolytische Anämie, Thrombopenie, Goodpasture-Syndrom.
Typ III:	Arthus-Typ, Immunkomplex-Krankheit, Gefäßwandschädigung durch Immunkomplexe der Klasse IgG. Intra- oder extravasal entstandene multivalente Antigen-Antikörper-Komplexe, die sich bevorzugt an und in den Gefäßwänden ablagern mit anschließender Aktivierung des Komplementsystems. Reaktionseintritt nach ca. 6 bis 8 Stunden. Klinik: Vasculitis allergica, Glomerulonephritis, exogen allergische Alveolitis, SLE, Serum-krankheit.
Typ IV:	Zelluläre Allergie vom Spättyp (DTH), Gefäßwandschädigung durch komplexe Immun-reaktionen, an der sensibilisierte T-Lymphozyten, Makrophagen, Granulozyten und Ent-zündungsmediatoren beteiligt sind. Am Anfang steht die Reaktion von T-Lymphozyten mit antigenen Substanzen im Bereich der Haut, die zur Bildung von Lymphokinen in den sensibilisierten T-Lymphozyten führt; Reaktionseintritt nach 1 bis 3 Tagen (Jones-Mote: Kontaktallergie mit Krankheitssymptomen; Tuberkulin-Reaktion: granulomatöse Reaktion). Klinik: Kontaktdermatitis, Arzneimittel-Exanthem, Tuberkulinreaktion.

Autoimmunität – Eine der faszinierendsten Phänomene des IS ist die Toleranz gegenüber den eigenen Antigenen, die unsere Vorstellungen von Organisation und Regulation des IS seit jeher prägt

und eine der fundamentalen Einteilungen in der Immunologie darstellt: die Selbst-Nicht-Selbst Diskriminierung. Die Grenze zwischen Selbst und Nicht-Selbst ist aber weniger strikt als ursprünglich angenommen. Autoimmunität gilt bedingt als ein physiologischer Zustand, d.h. Autoantikörper sind nicht per se krankhaft, sondern sie sind Bestandteil des natürlichen IS. Sie spielen eine Rolle bei der Homoöstase (Gesundheit), z.B. bei der Beseitigung alterierter Autoantigene und bei der Apoptose.

Die natürlichen Autoantikörper sind in der Regel polyreaktiv und ihre Synthese wird bei einer Aktivierung des IS durch Infektionserreger stimuliert. In welcher Beziehung diese „natürlichen“ Antikörper zu den krankmachenden Autoantikörpern bei Autoimmunerkrankungen stehen, wird noch diskutiert. Ein positiver Autoantikörperbefund sollte jedenfalls immer im Zusammenhang mit dem klinischen Bild des Patienten gesehen werden.

Den Vorgängen, die zur Autoimmunität führen, liegen Bruch der erworbenen Immuntoleranz (e.g. kreuzreagierende Fremdantigene) und Sensibilisierung gegen Autoantigene (e.g. sequestrierte Antigene) zugrunde, für die keine Toleranz erworben wurde. Für die Krankheitsauslösung sind Zugänglichkeit des Autoantigens für die immunologischen Effektoren und die Auslösung von Entzündung als krankmachende Wirkung entscheidend. Mechanismen der kontinuierlichen oder der schubweisen Selbsterhaltung führen letztlich zur chronischen Erkrankungsabläufen, häufig mit systemischem Charakter und ausgeprägten Bindegewebsreaktionen (ROSE NR und MACKAY IR, 2006).

Mit großer Wahrscheinlichkeit spielen Faktoren wie Genetik, Umweltbedingungen und Infektionen eine besondere Rolle in der Ätiologie von Autoimmunopathien; auch eine familiäre Häufung ist auffällig. Eine absolute Korrelation von HLA-Typ und Autoimmunerkrankung ist nicht gegeben, aber man findet gewisse HLA-Allele gehäuft bei bestimmten Erkrankungen. Vor allem bakterielle und virale Infektionen können über eine Immunstimulation zum Ausbruch bzw. zum Wiederauftreten einer Autoimmunerkrankung führen. Schwangerschaft (hormonelle Umstellung) und immunologisch aktive Medikamente (z.B. Hydralazin) sind bekannt für die Auslösung oder Demaskierung einer Systemkrankheit; besonders gravierend kann eine renale Beteiligung sein, so dass eine begleitende nephrologische Diagnostik wichtig ist.

Bei der Durchbrechung der Selbstregulierung des IS sind Schutzmechanismen betroffen, die sich sowohl auf Thymusebene (zentrale Toleranz) als auch peripher (periphere Toleranz) abspielen. Die Aktivierung von autoreaktiven T-Lymphozyten steht im Vordergrund. Unter dem Einfluss von Zytokinen und regulatorischen T-Zellen (T_{reg}) wird die Immunantwort koordiniert. Mangelhafte Toleranz wird zusätzlich durch Antigen präsentierende dendritische Zellen (APC) und deren Signalmoleküle moduliert. Infektionen, Noxen und Hormone können eine labile Toleranz leicht zusammenbrechen lassen (GRABAR P, 1975; COUTINHO A, 1980; SCHWARTZ RS und DATTA SK, 1989; HORSFALL AC, 1992; THEOFILOPOULOS AN, 1995; ODENDAHL M et al., 2000; SHERER Y und SHOENFELD Y, 2000; SAKAGUCHI S, 2004; NISHIKAWA H et al., 2005; SETOGUCHI R et al., 2005).

Das Spektrum der Autoimmunerkrankungen umfasst organspezifische und nicht organspezifische Erkrankungen. Wir unterscheiden Autoimmunopathien, die auf ein Organ beschränkt sind von solchen, die systemisch (multiorganisch) und vorwiegend klinisch definiert sind. Die systemischen Autoimmunopathien sind die am längsten bekannten und stellen eine der wichtigsten Gruppen der Autoimmunopathien dar; hierzu zählt der systemische Lupus erythematoses (SLE). Autoimmune Systemerkrankungen können typischerweise eine Vielzahl von Organen involvieren. Der phasenhafte Ablauf mit klinischer Inaktivität ist typisch, u.a. besteht eine Abhängigkeit von der Jahreszeit mit einem Frühjahrsgipfel.

Autoimmunprozesse mit Generalisierungstendenz und mit Bindegewebsveränderungen werden als Kollagenosen bezeichnet. Eine Fehldeutung der klinischen Symptomatik kann heute durch weiterführende Diagnostik (Labor, Pathomorphologie) vermieden werden (KLEMPERER P et al., 1941; KLEMPERER P, 1950; SHARP GC, 1987; TAN EM, 1989). Das für die Diagnostik wichtige Autoantikörperprofil kann stark variieren. Für die Serodiagnostik von Kollagenosen ist der Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) von zentraler Bedeutung. Antinukleäre Antikörper repräsentieren

eine heterogene Gruppe von Antikörpern gegen zahlreiche immunologisch und biochemisch differenzierbare Antigene.

Die Entdeckung der ANA geht auf die Beschreibung der „LE-Zelle“ bei Lupus erythematoses Patienten zurück und auf die Darstellung von Antikörpern gegen Zellkernmaterial z.B. mittels Antiglobulin-Verbrauchstest, Komplementfixation und vor allem mit dem Immunfluoreszenztest (HARGRAVES MM et al., 1948; LEE SL et al., 1951; ROHN RJ und BOND WH, 1952; GUEFT B und LAUFER A, 1954; MIESCHER P, 1955; FRIOU G, 1957; ROBBINS WC et al., 1957; FRIOU G et al., 1958; HOLBOROW EJ et al., 1957; HOLMAN HR und KUNKEL HG, 1957).

Für die verschiedenen ANA-Entitäten ist heute der Begriff Antikörper gegen extrahierbare und nicht-extrahierbare nukleäre Antigene gebräuchlich. Antikörper der ANA-Gruppe sind nicht ausschließlich auf das Vorkommen ihrer korrespondierenden Antigene auf den Zellkern beschränkt, weil einige Zellkern-Antigene aufgrund eines nukleozytoplasmatischen Shuttles auch im Zytoplasma anzutreffen sind und somit auch zytoplasmatische Bestandteile repräsentieren können.

Als klassischer ANA-Test dient die indirekte Immunfluoreszenz mittels histologischer Organschnitte (Nager, Primaten) oder kultivierter Zelllinien (HEp-2 Zellen). Der ANA-Test wird in der Routine-Diagnostik als Globaltest eingesetzt. Bei positiven Patientenproben (unter Berücksichtigung von ANA-Titer, ANA-Muster und klinischem Bild) werden zur Feststellung definierter Autoantikörper weiterführende, antigen-spezifische Analysen (z.B. mit ELISA- oder Immunoblot-Verfahren) eingesetzt. Bei der klinischen Beurteilung ist zu beachten, dass sich Kollagenosen in der Regel durch Multiorganmanifestation mit unterschiedlichen Krankheitsformen auszeichnen. Für die gezielte Differentialdiagnostik ist ein einzelner Test in der Regel nicht ausreichend.

Die Kollagenosediagnostik erfolgt zweckmässigerweise mit einem abgestuften ANA-Untersuchungsprofil, das für die Abklärung von Verdachtsfällen die wichtigsten relevanten Antigen-Antikörper-Konstellationen erfasst. Aus der Vielzahl der heute bekannten ANA-Spezifitäten stehen für die in vitro Diagnostik geeignete Testsysteme zur Verfügung. Diagnostisch wichtige Autoantikörper sind z.B. solche, die gegen dsDNS/ssDNS, U1-nRNP/Sm-Polypeptide (B/B'D bis G), U1-snRNP/Poly-peptide 70K/A/A'/C, SS-A, SS-B, Histone, Jo-1, Scl-70, Ku, PM-Scl, Fibrillarin und Zentromer/ CENP-A/B gerichtet sind. Für den Nachweis von seltenen Markern sollte man sich an erfahrene Referenzlaboratorien wenden. Bei Verdacht auf Autoimmunerkrankungen mit hohem Organbezug bzw. bei Mitbeteiligung anderer Organsysteme müssen zusätzliche Markerkombinationen in Betracht gezogen werden (TAN EM et al., 1966; HOCHBERG MC, 1997; SMOLEN JS et al., 1997; TAN EM, 1989; VAN VENROOIJ WJ und MAINI RN, 1994; KAVANAUGH A et al., 2000; CONRAD K et al., 2001; SOLOMON DH et al., 2002; WIIK A et al., 2006).

Diagnostisch relevant sind neben den ANAs auch Autoantikörper gegen verschiedene, mittlerweile molekular- und immunchemisch gut charakterisierte zytoplasmatische Antigene: z.B. das ribosomale P-Protein, die t-RNA-Synthetasen, mitochondriale Antigene und weitere Entitäten, die bei organ-spezifischen Autoimmunopathien auftreten. Zytoplasmatische Antigen-Antikörpersysteme als diagnostische Marker erfordern neben klinischer Expertise eine sorgfältige Zusammenstellung der Testsysteme. Jede Serodiagnostik steht und fällt mit der Verwendung von molekularbiologisch und immunologisch ausreichend charakterisierten Reagenzien. Abgesehen von der Spezifität ist auch die Sensitivität der Testsysteme zu berücksichtigen.

Entzündung – Das mehrstufige Abwehrsystem des Körpers mit seinen spezifischen und unspezifischen Elementen reagiert auf Bedrohung mit einer Kaskade von zellulären und humoralen Ereignissen, die in eine Immunpathologie münden können (s.o.). Exogene und endogene Liganden der TLR induzieren beispielsweise die Transkription von Genen, die eine Synthese von Proteinen und Mediatoren einleiten und die Vorgänge bei Entzündung, Gewebe-Homöostase, Reparatur und adaptiver Immunität lenken oder widerspiegeln (IWASAKI A und MEDZHITOV R, 2004; IWASAKI A und MEDZHITOV R, 2010).

Wenn sich Entzündungsreaktionen nicht lokal begrenzt sondern systemisch abspielen, dann führen freigesetzte Mediatoren (z.B. Zytokine, Komplementspaltprodukte) zu klinischen Symptomen wie Fieber. Laborchemisch können dabei Markermoleküle gemessen werden, zu denen u.a. CRP und Zytokine gehören. Im Rahmen von experimentellen Modellen - in der Humanmedizin sowohl lokale chirurgische als auch grössere chirurgische Eingriffe - können Abläufe der humoralen und zellulären Immunität bestimmt und als Formen der Immunabwehr definiert werden (u.a. ROTHENBURGER M et al., 1999; MARKEWITZ A et al., 2001; FRANKE A et al., 2002). Bei adaptiver Immunantwort tragen insbesondere spezifisch gebildete Antikörper (e. g. Antikörper gegen Erreger, Antikörper gegen Allergene) zur Differentialdiagnostik bei.

Als Auslöser für Entzündungen lassen sich alle Arten von Infektionen, Traumata (chirurgisch, chemisch, physikalisch etc.) und der Kontakt mit allergenwirksamen Stoffen nennen, grundsätzlich aber auch alle überschießenden Immunreaktionen im Rahmen von akuten/chronischen immunologischen Entzündungen (s. Autoimmunität, autoimmune Systemerkrankungen und die Tabelle der klassischen Überempfindlichkeitsreaktionen). Entzündungsvorgänge werden durch konstitutionell überreagierende Abwehrsysteme verschlimmert. Während die entzündungsauslösenden und fördernden Vorgänge gut bekannt sind, müssen die molekularen Prozesse zur Beendigung einer Entzündung noch weiter aufgeklärt werden.

Eine klinisch bemerkbare Entzündung wird durch die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen geleitet, in deren Folge es zu einer Infiltration und Aktivierung von Abwehrzellen kommt. Im Rahmen der beginnenden Abwehr sind dies vornehmlich phagozytierende Zellen des angeborenen IS. Neben den klassischen Partnern der unspezifischen Immunität (s.o.) sind auch Endothel, Fibroblasten und Thrombozyten an den entzündlichen Reaktionen beteiligt, indem auch sie Zytokine sezernieren sowie akzessorische Rezeptoren und Liganden (Selektine, Integrine) auf ihren Zelloberflächen ausbilden.

Die klinisch-relevanten Krankheitsbilder erhalten ihre „Kennzeichnung“ durch die Pathophysiologie der Reaktionsabläufe. Am Konzert des Entzündungsgeschehens, bestehend aus mehreren Phasen wie der proinflammatorischen Phase, der systemischen Phase und der Auflösungsphase zur Zeit der Heilung, nehmen unspezifisches und spezifisches Immunsystem mit wechselhafter Beteiligung von humoralen und zellulären Faktoren teil. Die Wirkungen zeigen sich durch Akute-Phase-Reaktionen, hämostasiologische und rheologische Veränderungen (TROWBRIDGE HO und EMLING RC, 1997; LUSTER AD, 1998; GABAY C und KUSHNER I, 1999; EGGER G, 2005; SCHMID-SCHÖNBEIN GW, 2006). Die Vorgänge am Entzündungsherd lassen sich schematisch skizzieren:

Lokales Blutgefäßsystem

- Hypoxie, Ischämie und Ischämie-Reperfusion-Syndrom.
- Leukozyten-Endothel-Interaktion durch selektive Expression von Adhäsionsmolekülen (Zytokine, Chemokine) mit Margination und Exsudation.
- Aktivierung des Gerinnungssystems.

Aktivierung von unspezifischem und spezifischem IS

- Aktivierung phagozytierender Zellen.
- Aktivierung der antigen-spezifischen Immunantwort (humoral, zellulär).
- Humoral-zelluläre Begrenzung der Immunantwort (Regulation).
- Freisetzung von Zytokinen, Anaphylatoxinen, vaso-aktiven Substanzen.

Zentrale Rolle der Makrophagen

- Freisetzung lysosomaler Proteinase und aktiver Sauerstoffmetabolite mit potentiell schädigender Wirkung auf umgebende Strukturen.

Heilungsphase

- Zelluläre Repair-Mechanismen, Expression von Heat-Shock-Proteinen, Restitution.
- Proliferation von Histiozyten und Fibroblasten, Fibroblasten-Differenzierung.
- Restitution, Umbau, Vernarbung mit Synthese von Kollagen u.a. Bindegewebssubstanzen.

Chronizität

- Kontinuierliche Bildung von Immunkomplexen durch weitere Antigenzufuhr. Die Manifestation einer Vaskulitis hängt von der Qualität der Immunkomplexe und von den reparativen Gegenmaßnahmen der Gefäßwände ab.
- Protrahierte Aktivierung der Komplementkaskade.
- Weitere Chemotaxis von Leukozyten, Freisetzung von vasoaktiven Substanzen, Zytokinen, Chemokinen.
- Umbau und Vernarbung, Granulombildung.

Stress und Umwelt – Die Rolle von Stress sowohl physischer als auch psychischer Natur auf immunologische Reaktionen wird nicht bezweifelt, auch wenn die Zusammenhänge noch wenig erforscht sind. Untersuchungen zur Vernetzung von Immun-, Hormon- und Nervensystem zeigen, dass Stress sowohl immunologische als auch seelische Auswirkungen hat (FISCHER EG, 1988; BLALOCK JE, 1994; MAES M et al., 1995; MÜLLER N, 1995; MÜLLER N, 1997; STAUDENMAYER H, 1997, ADER R, 2007). Aufgrund der erheblichen Interaktionen des Immunsystems mit allen Bereichen unseres Körpers müssen wir unsere pathophysiologischen Kenntnisse weiter vertiefen und vor allem die Regulationsmechanismen der beteiligten Partner besser verstehen lernen. Umweltfaktoren haben eine Bedeutung für den Organismus. Inwieweit solche Faktoren Organerkrankungen oder psychosomatische Störungen auslösen, muss im Einzelfall geklärt werden. Die Differenzierung von Störungen, die auf vermeintliche oder tatsächliche Umweltfaktoren zurückzuführen sind, ist häufig einseitig und hängt von der Betrachtungsweise ab.

Das IS ist ein kognitives System. Neben dem Erkennen von Molekülen erinnert es sich an die Begegnung mit individuellen Strukturen: es lernt und kommuniziert sozusagen. Diese Fähigkeiten sind aber bisher wenig definiert. Es gibt Ansätze, das IS als biologisches Netzwerk zu verstehen (GOLDAMMER E VON und SPRANGER H, 1991). Bei der Beschreibung des IS als lebendes System muss die Verknüpfung molekularbiologischer und kognitiver Sichtweisen gefunden werden. Die parallel ablaufenden Prozesse bei der Immunantwort sind in ihrer Dynamik versuchsweise durch das Idiotyp-Anti-Idiotyp-Netzwerk beschrieben worden (s.o.), es bleibt aber unbeantwortet, ob und wie verschiedene Subsysteme in die kognitiven Fähigkeiten eingebunden werden.

Literatur

- Abbas AK et al. (eds.) Cellular and molecular immunology. Elsevier-Saunders, 2009
- Abramson S et al. (1977) The identification in adult bone marrow of pluripotent and restricted stem cells of the myeloid and lymphoid systems. *J Exp Med* 145: 1567-1579
- Ader R (ed.) Psychoneuroimmunology. Academic Press, 2007
- Agerberth B et al. (1995) FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 195-199
- Ahmed R und Rouse R (2006) Immunological memory. *Immunol Rev* 211: 5-7
- Akira S et al. (2001) Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2: 675-680
- Akira S et al. (2006) Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783-801
- Alexander J (1931) Some intracellular aspects of life and disease. *Protoplasma* 14: 296-306
- Allen CD et al. (2007) Imaging of germinal center selection events during affinity maturation. *Science* 315: 528-531
- Allen CD et al. (2007) Germinal-center organization and cellular dynamics. *Immunity* 27: 190-202
- Antia R et al. (1998) Models of immune memory: on the role of cross-reactive stimulation, competition, and homeostasis in maintaining immune memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14926-14931
- Arpin C et al. (1997) Memory B cells are biased towards terminal differentiation: a strategy that may prevent repertoire freezing. *J Exp Med* 186: 931-940
- Babbitt BP et al. (1985) Binding of immunogenic peptides to Ia histocompatibility molecules. *Nature* 317: 359-361

- Babior BM (1978) Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 298: 659-668
- Baj Z et al. (1994) The effect of chronic exposure to formaldehyde, phenol and organic chlorohydrocarbons on peripheral blood cells and the immune system in humans. *J Investig Allergol Clin Immunol* 4: 186-191
- Banchereau J et al. (1994) The CD40 antigen and its ligand. *Annu Rev Immunol* 12: 881-922
- Behring E von (1890) Untersuchungen über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 16: 1145-1148
- Behring E von und Kitasato S (1890) Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Thieren. *Dtsch Med Wochenschr* 16: 1113-1114
- Bierer BE et al. (1989) The biologic roles of CD2, CD4, and CD8 in T-cell activation. *Annu Rev Immunol* 7: 579-599
- Bjorkman PJ und Parham P (1990) Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem* 59: 253-288
- Blalock JE (1994) The syntax of immune-neuroendocrine communication. *Immunol Today* 15: 504-511
- Boman HG (1995) Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annu Rev Immunol* 13: 61-92
- Bona C und Kohler H (eds.) *Immune networks*. Ann NY Acad Sci Series Vol. 418, New York Academy of Sciences, 1983
- Bonecchi R et al. (1998) Differential expression of chemokine receptors and chemotactic responsiveness of type 1 T helper cells (Th1s) and Th2s. *J Exp Med* 187: 129-134
- Bosma M und Weiler E (1970) The clonal nature of antibody formation. I. Clones of antibody-forming cells of poly-D-alanine specificity. *J Immunol* 104: 203-214
- Bothwell ALM et al. (1981) Heavy chain variable region contribution to the NP^b family of antibodies: somatic mutation evident in a γ 2a variable region. *Cell* 24: 625-637
- Braciale TJ und Braciale VL (1991) Antigen presentation: structural themes and functional variations. *Immunol Today* 12: 124-129
- Bradley J und McCluskey J (eds.) *Clinical immunology*. Oxford Press, 1997
- Breinl L und Haurowitz F (1930) Chemische Untersuchung des Präzipitates aus Hämoglobin und Anti-Hämoglobin Serum und Bemerkungen über die Natur der Antikörper. *Z Physiol Chem* 192: 45-57
- Brodsky FM (1992) Antigen processing and presentation: close encounters in the endocytic pathway. *Trends Cell Biol* 2: 109-115
- Brodsky FM und Guagliardi E (1991) The cell biology of antigen processing and presentation. *Annu Rev Immunol* 9: 707-744
- Buchwald D und Garrity D (1994) Comparison of patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities. *Arch Intern Med* 154: 2049-2053
- Burnet FM (ed.) *The clonal selection theory of acquired immunity*. Cambridge University Press, 1959
- Butcher EC und Picker LJ (1996) Lymphocyte homing and homeostasis. *Science* 272: 60-67
- Carson RT et al. (1997) T cell receptor recognition of MHC class II-bound peptides flanking residues enhances immunogenicity and results in altered TCR V region usage. *Immunity* 7: 387-399
- Claman HN et al. (1966) Thymus-marrow cell combinations – synergism in antibody production. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 122: 1167-1171
- Cohn M (1986) The concept of functional idiotype network for immune regulation mocks all and comforts none. *Ann Immunol (Paris)* 137C: 64-76
- Conrad K et al. (eds.) *Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen. Ein diagnostischer Leitfaden*. Pabst Science, 2001
- Coutinho A (1980) The self-nonsel self discrimination and the nature and acquisition of the antibody repertoire. *Ann Immunol (Paris)* 131D: 235-253
- Csordas A und Michel H (1970) Isolation and structure of a hemolytic polypeptide from the defensive secretion of European *Bombina* species. *Monatsh Chem* 101: 182-189
- De Boer RJ und Hogeweg P (1989) Unreasonable implications of reasonable idiotypic network assumptions. *Bull Math Biol* 51: 381-408
- Dinarello CA (2007) Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol* 37 Suppl 1: S34-45
- Edelman GM (1959) Dissociation of γ -globulin. *J Am Chem Soc* 81: 3155-3156
- Egger G (ed.) *Die akute Entzündung. Grundlagen, Pathophysiologie und klinische Erscheinungsbilder der unspezifischen Immunität*. Springer, 2005

Ehrlich P (1900) On immunity with special reference to cell life. Proc Roy Soc London 66: 424-448

Ehrlich P et al. (eds.) Collected studies on immunity. J. Wiley & Sons, 1906

Eisen HN und Siskind GW (1964) Variations in affinities of antibodies during the immune response. Biochemistry 3: 996-1008

Elgert KD (ed.) Immunology: understanding the immune system. Wiley-Blackwell, 2009

Esser C (1994) Dioxins and the immune system: mechanisms of interference. A meeting report. Int Arch Allergy Immunol 104: 126-130

Fazilleau N et al. (2009) Follicular helper T cells: lineage and location. Immunity 30: 324-335

Fischer EG (1988) Opioid peptides modulate immune functions. A review. Immunopharmacol Immunotoxicol 10: 265-326

Fishman MA und Perelson AS (1995) Lymphocyte memory and affinity selection. J Theor Biol 173: 241-262

Forsdyke DR (1995) The origins of the clonal selection theory of immunity as a case study for evaluation in science. FASEB J 9: 164-166

Franke A et al. (2002) Proinflammatory and antiinflammatory cytokines after cardiac operation: different cellular sources at different times. Ann Thorac Surg 74: 363-371

Friedemann U (1909) Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxie. Z Immunitätsforsch 2: 591-641

Friou GJ (1957) Clinical application of lupus serum-nucleoprotein reaction using the fluorescent antibody technique (abstract). J Clin Invest 36: 890

Friou G et al. (1958) Interaction of nuclei and globulin from lupus erythematosus serum demonstrated with fluorescent antibody. J Immunol 80: 324-329

Gabay C und Kushner I (1999) Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med 340: 448-454

Ganz T (2003) Defensins: antimicrobial peptides of innate immunity. Nat Rev Immunol 3: 710-720

Gell PGH und Coombs RRA (eds.) Clinical aspects of immunology. Blackwell, 1963

Goldammer E von und Spranger H (1991) Kybernetik und Systemtheorie: Aus der Sicht der Medizin. Kognitive Netzwerke als geschlossene und offene Systeme. ICS-Symposium Dresden, Fachberichte des ICS Heft 1, pp 191

Goldberg AL und Rock KL (1992) Proteolysis, proteasomes and antigen presentation. Nature 357: 375-379

Govaerts A (1960) Cellular antibodies in kidney homotransplantation. J Immunol 85: 516-522

Gowans JL und McGregor DD (1965) The immunological activities of lymphocytes. Progr Allergy 9: 1-78

Grabar P (1975) Hypothesis. Autoantibodies and immunological theories: an analytical review. Clin Immunol Immunopathol 4: 453-466

Greene MI und Nisonoff A (eds.) The biology of idiotypes. Plenum Press, 1984

Gueft B und Laufer A (1954) Further cytochemical studies in systemic lupus erythematosus. AMA Arch Pathol 57: 201-226

Harding CV und Unanue ER (1990) Cellular mechanisms of antigen processing and the function of class I and II major histocompatibility complex molecules. Cell Regul 1: 499-509

Hargraves MM et al. (1948) Presentation of two bone marrow elements, "tart" cell and "LE" cell. Proc Mayo Clin 23: 25-28

Hashimoto C et al. (1988) The Toll gene of Drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. Cell 52: 269-279

Hiltschmann N und Craig LC (1965) Amino acid sequence studies with Bence-Jones proteins. Proc Natl Acad Sci USA 53: 1403-1409

Hochberg MC (1997) Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40: 1725

Hocking WG und Glde DW (1979) The pulmonary-alveolar macrophage (first of two parts). N Engl J Med 301: 580-587

Hocking WG und Glde DW (1979) The pulmonary-alveolar macrophage (second of two parts). N Engl J Med 301: 639-645

Holborow EJ et al. (1957) A serum factor in lupus erythematosus with affinity for tissue nuclei. Br Med J 13: 732-734

Holman HR und Kunkel HG (1957) Affinity between the lupus erythematosus serum factor and cell nuclei and nucleoprotein. *Science* 126: 162-163

Horsfall AC (1992) Molecular mimicry and autoantigens in connective tissue diseases. *Mol Biol Rep* 16: 139-147

Hultmark D et al. (1980) Insect immunity. Purification and properties of three inducible bactericidal proteins from hemolymph of immunized pupae of *Hyalophora cecropia*. *Eur J Biochem* 106: 7-16

Iwasaki A und Medzhitov R (2004) Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol* 5: 987-995

Iwasaki A und Medzhitov R (2010) Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 327: 291-295

James RC et al. (1993) Polychlorinated biphenyl exposure and human disease. *J Occup Med* 35: 136-148

Janeway CA (1989) Approaching the asymptote ? Evolution and revolution. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 54 Pt 1: 1-13

Janeway CA et al. (eds.) *Immunobiology. The immune system in health and disease*. Garland Science, 2001

Jerne NK (1951) A study of avidity based on rabbit skin responses to diphtheria toxin antitoxin mixtures. *Acta Pathol Microbiol Scand Suppl* 87: 1-183

Jerne NK (1955) The natural selection theory of antibody formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 41: 849-857

Jerne NK (1974) Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Paris)* 125C: 373-389

Jerne NK (1974) Clonal selection in a lymphocyte network. *Soc Gen Physiol Ser* 29: 39-48

Jerne NK et al. (1982) Recurrent idiotopes and internal images. *EMBO J* 1: 243-247

Kaizuka Y et al. (2009) The coreceptor CD2 uses plasma membrane microdomains to transduce signals in T cells. *J Cell Biol* 185: 521-534

Kavanaugh A et al. (2000) Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 124: 71-78

Kindler V und Zubler RH (1997) Memory, but not naïve, peripheral blood B lymphocytes differentiate into Ig-secreting cells after CD40 ligation and costimulation with IL-4 and the differentiation factors IL-2, IL-10, and IL-3. *J Immunol* 159: 2085-2090

Klemperer P (1950) The concept of collagen diseases. *Am J Pathol* 26: 505-519

Klemperer P et al. (1941) Pathology of disseminated Lupus erythematosus. *Arch Path* 32: 569-631

Köhler G und Milstein C (1975) Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 256: 495-497

Köhler H et al. (eds.) *Idiotypy in biology and medicine*. Academic Press, 1984

Krangel MS (2009) Mechanics of T cell receptor gene rearrangement. *Curr Opin Immunol* 21: 133-139

Kubicka-Muranyi M et al. (1996) Murine systemic autoimmune disease induced by mercuric chloride: T helper cells reacting to self proteins. *Int Arch Allergy Immunol* 109: 11-20

Kuhlmann WD und Avrameas S (1972) Cellular differentiation and antibody localization during the primary immune response in peroxidase stimulated lymph nodes of rat. *Cell Immunol* 4: 425-441

Kuhlmann WD und Avrameas S (1975) Lymphocyte differentiation and antibody synthesis in the secondary immune response of peroxidase stimulated lymph nodes of rat. *Cell Tiss Res* 156: 391-402

Kuhlmann WD et al. (1975) Correlation of cell division and specific protein production during the course of lymphoid cell differentiation. *Exp Cell Res* 96: 335-343

Kunkel HG et al. (1963) Individual antigenic specificity of isolated antibodies. *Science* 140: 1218-1219

Kunkel HG et al. (1983) Anti-immunoglobulins and their idiotypes: are they part of the immune network? *Ann N Y Acad Sci* 418: 324-329

Langman RE und Cohn M (1986) The "complete" idioype network is an absurd immune system. *Immunol Today* 7: 100-101

Lanzavecchia A (1985) Antigen-specific interaction between T and B cells. *Nature* 314: 537-539

Lanzavecchia A (1990) Receptor-mediated antigen uptake and its effect on antigen presentation to class II-restricted T lymphocytes. *Annu Rev Immunol* 8: 773-793

- Lee SL et al. (1951) The L.E. (lupus erythematosus) cell. *Am J Med* 10: 446-451
- Leffell MS et al. (eds.) *Handbook of human immunology*. CRC Press, 1997
- Lefkovits I (1972) Induction of antibody-forming cell clones in microcultures. *Eur J Immunol* 2: 360-366
- Lehrer RI et al. (1993) Defensins: antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol* 11: 105-128
- Lemaitre B et al. (1996) The dorsoventral regulatory gene cassette *spätzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adult. *Cell* 86: 973-983
- Lemaitre B und Hoffmann J (2007) The host defense of *Drosophila melanogaster*. *Annu Rev Immunol* 25: 697-743
- Liu KJ (2006) Dendritic cell, toll-like receptor, and the immune system. *J Cancer Mol* 2 : 213-215
- Liu YJ und Banchereau J (1997) Regulation of B-cell commitment to plasma cells or to memory B cells. *Semin Immunol* 9: 235-240
- Luster AD (1998) Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338: 436-445
- Maes M et al. (1995) Immunoendocrine aspects of major depression. Relationships between plasma interleukin-6 and soluble interleukin-2 receptor, prolactin and cortisol. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245: 172-178
- Markewitz A et al. (2001) Alterations of cell-mediated immunity following cardiac operations: clinical implications and open questions. *Shock* 16: 10-15
- Marrack P et al. (2008) Evolutionary conserved amino acids that control TCR-MHC interaction. *Annu Rev Immunol* 26: 171-203
- McHeyzer-Williams LJ und McHeyzer-Williams MG (2005) Antigen-specific memory B cell development. *Annu Rev Immunol* 23: 487-513
- McKean D et al. (1984) Generation of antibody diversity in the immune response of BALB/c mice to influenza virus hemagglutinin. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 3180-3184
- Meyer-Hermann ME et al. (2006) An analysis of B cell selection mechanisms in germinal centres. *Math Med Biol* 23: 255-277
- Miescher P (1955) Mise en évidence du facteur L.E. par la réaction de consommation d'antiglobuline. *Vox Sang* 5: 116-120
- Miller CS (1992) Possible models for multiple chemical sensitivity: conceptual issues and role of the limbic system. *Toxicol Ind Health* 8: 181-202
- Miller JFAP (1961) Immunological function of the thymus. *Lancet* 2: 748-749
- Mitchell GF und Miller JFAP (1968) Immunological activity of thymus and thoracic-duct lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci. USA* 59: 296-303
- Mitchell GF und Miller JFAP (1968) Cell to cell interaction in the immune response. II. The source of hemolysin-forming cells in irradiated mice given bone marrow and thymus or thoracic duct lymphocytes. *J Exp Med* 128: 821-837
- Mosmann TR et al. (1986) Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 136: 2348-2357
- Mudd S (1932) A hypothetical mechanism of antibody formation. *J Immunol* 23: 423-427
- Murphy KP et al. (eds.) *Janeway's immunobiology*. Garland Science, 2008
- Müller N (ed.) *Psychoneuroimmunologie psychiatrischer Erkrankungen: Untersuchungen bei Schizophrenie und affektiven Psychosen*. Springer Verlag, 1995
- Müller N (1997) Die Rolle des Zytokinnetzwerkes im ZNS und psychische Störungen. *Nervenarzt* 68: 11-20
- Nishikawa H et al. (2005) Definition of target antigens for naturally occurring CD4(+) CD25(+) regulatory T cells. *J Exp Med* 201: 681-686
- Nix WA (1999) Zur Bedeutung der Multiple Chemical Sensitivities und anderer umweltassoziierter Erkrankungen – erschöpft und überempfindlich. *Allergologie* 22: 736-743
- Odendahl M et al. (2000). Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 165: 5970-5979
- Okada H et al. (2010) The “hygiene hypothesis” for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 160: 1-9
- Osmond DG (1990) B cell development in the bone marrow. *Semin Immunol* 2: 173-180

Otto R (1922) Beiträge zur Anaphylaxie- und Giftüberempfindlichkeitsfrage. *Z Hyg Infektionskr* 95: 378-408

Oudin J und Michel M (1963) A new allotype form of rabbit serum gamma-globulins, apparently associated with antibody function and specificity. *C R Hebd Seances Acad Sci* 257: 805-808

Oudin J und Michel M (1969) Idiotype of rabbit antibodies. I. Comparison of idiotype of antibodies against *Salmonella thyphi* with that of antibodies against other bacteria in the same rabbits, or of antibodies against *Salmonella thyphi* in various rabbits. *J Exp Med* 130: 595-617

Parish CR (1996) Immune deviation: a historical perspective. *Immunol Cell Biol* 74: 449-456

Pauling L (1940) A theory of the structure and process of formation of antibodies. *J Am Chem Soc* 62: 2643-2657

Pauling L und Campbell DH (1942) The production of antibodies in vitro. *Science* 95: 440-441

Pauling L und Campbell DH (1942) The manufacture of antibodies in vitro. *J Exp Med* 76: 211-220

Perlman D und Bodanszky M (1971) Biosynthesis of peptide antibiotics. *Annu Rev Biochem* 40: 449-464

Peter HH und Pichler WJ (eds.) *Klinische Immunologie*. Urban & Schwarzenberg, 1996

Philipps RA und Miller RG (1974) Marrow environment not required for differentiation of B lymphocytes. *Nature* 251: 444-446

Pirquet CE von (1911) Allergy. *Arch Intern Med* 7: 383-436

Poltorak A et al. (1998) Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 282: 2085-2088

Porter RR (1959) The hydrolysis of rabbit γ -globulin and antibodies with crystalline papain. *Biochem J* 73: 119-126

Portier R und Richet C (1902) De l'action anaphylactique de certains venins. *C R Soc Biol* 54: 170-172

Powell JJ et al. (1999) Evidence for the role of environmental agents in the initiation or progression of autoimmune conditions. *Environ Health Perspect* 107: 667-672

Prausnitz C und Küstner H (1921) Studien über die Ueberempfindlichkeit. *Zentbl Bakteriolog P* 86: 160-169

Raff MC (1970) Two distinct populations of peripheral lymphocytes in mice distinguishable by immunofluorescence. *Immunology* 19: 637-650

Raff M (1977) Immunological networks. *Nature* 265: 206

Rajewsky K (1996) Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature* 381: 751-758

Rajewsky K und Takemori T (1983) Genetics, expression, and function of idiotypes. *Annu Rev Immunol* 1: 569-607

Reif AE und Allen JMV (1964) The AKR thymic antigen and its distribution in leukemias and nervous tissues. *J Exp Med* 120: 413-433

Rincon M und Flavell RA (1997) T cell subsets: transcriptional control in the Th1/Th2 decision. *Curr Biol* 7: R729-R732

Robbins WC et al. (1957) Complement fixation with cell nuclei and DNA in lupus erythematosus. *Proc Soc Exp Biol (NY)* 96: 575-579

Robinson J et al. (2008) The IMGT/HLA database. *Nucleic Acids Res* 37: D1013-D1017
IMGT/HLA Homepage: <http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>

Rohn RJ und Bond WH (1952) Some supravital observations on the L.E. phenomenon. *Am J Med* 12: 422-432

Rose NR und Mackay IR (eds.) *The autoimmune disease*. Elsevier Academic Press, 2006

Rothenburger M et al. (1999) Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med* 37: 275-279

Rudikoff S et al. (1984) Somatic diversification of immunoglobulins. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 2162-2166

Sablitzky F et al. (1985) Somatic mutation and clonal expansion of B cells in an antigen-driven immune response. *EMBO J* 4: 345-350

Sakaguchi S (2004) Naturally arising CD4⁺ regulatory T cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu Rev Immunol* 22: 531-562

Schaerli P et al. (2000) Cxc chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *J Exp Med* 192: 1553-1562

Schmid-Schönbein GW (2006) Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng* 8: 93-151

Schuler G und Steinman RM (1985) Murine epidermal Langerhans cells mature into potent immunostimulatory dendritic cells in vitro. *J Exp Med* 161: 526-546

Schwartz RH (1985) T lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 3: 237-261

Schwartz RS und Datta SK (1989) Autoimmunity and autoimmune disease, in Paul WE (ed) *Fundamental immunology*. Raven Press

Schwickert TA et al. (2007) In vivo imaging of germinal centres reveals a dynamic open structure. *Nature* 446: 83-87

Setoguchi R et al. (2005) Homeostatic maintenance of natural Foxp3(+) CD25(+) CD4(+) regulatory T cells by interleukin (IL)-2 and induction of autoimmune disease by IL-2 neutralization. *J Exp Med* 201: 723-735

Sharp GC (1987) Diagnostic criteria for classification of MCTD, in Kasukawa R und Sharp GC (eds.) *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*, pp 33-40. Elsevier

Sherer Y und Shoenfeld Y (2000) The idiotypic network in antinuclear-antibody-associated diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 123: 10-15

Silverman N und Paquette N (2008) Immunology. The right resident bugs. *Science* 319: 734-735

Silverstein AM (1999) Paul Ehrlich' passion: the origins of his receptor immunology. *Cell Immunol* 194: 213-221

Slater RJ et al. (1955) Immunological relationships among the myeloma proteins. *J Exp Med* 101: 85-108

Slifka MK und Ahmed R (1998) Long-lived plasma cells: a mechanism for maintaining persistent antibody production. *Curr Opin Immunol* 10: 252-258

Smolen JS et al. (1997) Reference sera for antinuclear antibodies. II. Further definition of antibody specificities in international antinuclear antibody reference sera by immunofluorescence and western blotting. *Arthritis Rheum* 40: 413-418

Smolen JS et al. (1997) Standards of care: the value and importance of standardization. *Arthritis Rheum* 40: 410-412

Söderqvist T (1994) Darwinian overtones: Niels K. Jerne and the origin of the selection theory of antibody formation. *J Hist Biol* 27: 481-529

Solomon DH et al. (2002) Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 47: 434-444

Spitznagel JL (1990) Antibiotic proteins of human neutrophils. *J Clin Invest* 86: 1381-1386

Staudenmayer H (1997) Multiple chemical sensitivities or idiopathic environmental intolerances: psychophysiologic foundation of knowledge for a psychogenic explanation. *J Allergy Clin Immunol* 99: 434-437

Steinman RM und Cohn ZA (1973) Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Exp Med* 137: 1142-1162

Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299: 1259-1260

Takeda K und Akira S (2003) Toll receptors and pathogen resistance. *Cell Microbiol* 5: 143-153

Takeda K und Akira S (2005) Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol* 17: 1-14

Takenaka H et al. (1995) Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust: direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 95: 103-115

Talmage DW (1957) Allergy and immunology. *Annu Rev Med* 8: 239-256

Tan EM (1989) Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Adv Immunol* 44: 93-151

Tan EM (1996) Autoantibodies – what do they recognize? *Verh Dtsch Ges Pathol* 80: 1-11

Tan EM (1998) The L.E. cell and its legacy. 1948. *Clin Exp Rheumatol* 16: 652-658

Tan EM et al. (1966) Deoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 45: 1732-1740

Tarlinton DM (2008) Evolution in miniature: selection, survival and distribution of antigen reactive cells in the germinal centre. *Immunol Cell Biol* 86: 133-138

Thèze J (ed.) *The cytokine network and immune functions*. Oxford University Press, 1999

Theofilopoulos AN (1995) The basis of autoimmunity: Part I. Mechanisms of aberrant self-recognition. *Immunol Today* 16: 90-98

- Theofilopoulos AN (1995) The basis of autoimmunity: Part II. Genetic predisposition. *Immunol Today* 16: 150-159
- Tonegawa S (1983) Somatic generation of antibody diversity. *Nature* 302: 575-581
- Tonegawa S et al. (1974) Evidence for somatic generation of antibody diversity. *Proc Natl Acad Sci USA* 71: 4027-4031
- Tonegawa S et al. (1977) Somatic changes in the content and context of immunoglobulin genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 41 Pt 2: 877-889
- Trowbridge HO und Emling RC (eds.) *Inflammation. A Review of the process.* Quintessence Publishing, 1997
- Uckun FM (1990) Regulation of human B-cell ontogeny. *Blood* 76: 1908-1923
- Valentine RC und Green NM (1967) Electron microscopy of an antibody-hapten complex. *J Mol Biol* 27: 615-617
- Van Kooten C und Banchereau J (1996) CD40-CD40 ligand: a multifunctional receptor-ligand pair. *Adv Immunol* 61: 1-77
- Van Venrooij WJ und Maini RN (1994) *Manual of biological markers of disease.* Kluwer Academic Press
- Victoria GD et al. (2010) Germinal center dynamics revealed by multiphoton microscopy with a photoactivatable fluorescent reporter. *Cell* 143: 592-605
- Watts C (2001) Antigen processing in the endocytic compartment. *Curr Opin Immunol* 13: 26-31
- Wiik A et al. (2006) European attempts to set guidelines for improving diagnostics of autoimmune rheumatic disorders. *Lupus* 15: 391-396
- Witebsky E (1954) Ehrlich's side-chain theory in the light of present immunology. *Ann N Y Acad Sci* 59: 168-181
- Zanetti M und Croft M (2001) Immunological memory. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*, pp1-7. Nature Publishing Group
- Zasloff M (1987) Magainins, a class of antimicrobial peptides from *Xenopus* skin: isolation, characterization of two active forms, and partial cDNA sequence of a precursor. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5449-5453
- Zeya HI und Spitznagel JK (1966) Cationic proteins of polymorphonuclear leukocyte lysosomes. II Composition, properties, and mechanism of antibacterial action. *J Bacteriol* 91: 755-762

Weitere Literatur und Beschreibung von Antikörpern und Autoantikörpern siehe auch folgende Links:

http://www.immunologie-labor.com/cellmarker_files/IET_antibody_01.pdf

http://www.immunologie-labor.com/cellmarker_files/IET_antibody_02.pdf

http://www.immunologie-labor.com/cellmarker_files/IET_antibody_03.pdf

http://www.immunologie-labor.com/cellmarker_files/IET_antibody_04.pdf

http://www.immunologie-labor.com/themen/fach_paragon.php?lang=de&content=8&feld=3&subnav_cat=3

http://www.immunologie-labor.com/themen/fach_paragon.php?lang=de&content=9&feld=3&subnav_cat=3

http://www.immunologie-labor.com/open/open.php?lang=de&feld=3&subnav_cat=3

Anmerkung:

Immunsystem – Grundlage von Integrität und Erkrankung ist eine Zusammenfassung der Vorlesungsreihe auf dem Gebiet der Immunologie und Immunhistochemie (Universität Heidelberg, DKFZ Heidelberg).

Immunhistologische Grundlagen und Anwendungen sind unter folgendem Link zu finden:

<http://www.immunologie-labor.com/ZM-CI/zmci.php?lang=de>

