

Das Immunsystem (Teil 1 - 7)*

Teil 1: Das angeborene Immunsystem

Part 1: The innate immune system

T.W. Langefeld¹, J. Mühlung², J. Engel², H. Harbach² und T. Chakraborty³

¹ Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. K.S. Kenyamann)

² Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin, Schmerztherapie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann)

³ Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Standort Gießen (Direktor: Prof. Dr. T. Chakraborty)

► **Zusammenfassung:** Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie der körpereigenen Abwehr. Dieses System verfügt über Rezeptoren, die in den Körper eindringende Mikroorganismen über deren pathogene Muster erkennen. Einige dieser Rezeptoren stimulieren direkt die Phagozytose der Pathogene, andere hingegen aktivieren eine intrazelluläre Signalkaskade, die in einer lokalen Entzündung, der Rekrutierung von neuen Effektorzellen und der Aktivierung des erworbenen Immunsystems münden. Solche Signale können von den Toll-like-Rezeptoren (TLR) ausgelöst werden. Diese Rezeptoren aktivieren den Transkriptionsfaktor NFkB, der seinerseits die Synthese von Zytokinen und Chemokinen aktiviert, die eine essentielle Rolle im Ablauf der Entzündung innehaben.

► **Schlüsselwörter:** Angeborene Immunität – Entzündung – Toll-like-Rezeptor – Lektin-Komplement-Weg – Muster-Erkennung.

► **Summary:** The innate immune system represents the body's first line of defense. This system is provided with various receptors that can recognize the pathogenic patterns of invading micro-organisms. Some of these receptors directly stimulate the phagocytosis of the pathogens, while others initiate an intracellular signalling that ends in local inflammation, recruitment of new effector cells and activation of an adaptive immune response. Such signals can be triggered by the toll-like-receptors (TLR). These receptors activate the transcription factor NFkB, which induces the synthesis of cytokines and chemokines that have an essential role to play in the mediation of the inflammatory process.

► **Keywords:** Innate Immunity – Inflammation – Toll-like Receptor – Lectin-Complement Pathway – Pattern Recognition.

Vorbemerkung

In der Umwelt findet sich eine Vielzahl an Mikroorganismen, die zum Teil lebensbedrohliche Infektionen für den menschlichen Organismus hervorrufen können. Um solchen Infektionen entgegenzuwirken, besitzt der Körper das Immunsystem. Immun leitet sich von dem lateinischen Wort immunis ab und bedeutet „frei“ oder „unberührt“. Das Immunsystem ist ein komplexes Konstrukt aus Molekülen und Zellen. Es verfügt über die Fähigkeit, zwischen körpereigenem Gewebe und körperfremden Mikroorganismen zu unterscheiden. Außerdem kann es bei körperfremden Partikeln zwischen harmlosen und gefährlichen Fremdkörpern differenzieren.

Das Immunsystem schützt vor

- Gefahr von außen: durch Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen, infektiöse Proteine (Prionen) und
- Gefahr von innen: durch entartete Zellen.

Bei bestimmten Erkrankungen wird das Immunsystem außer Gefecht gesetzt, oder es verliert seine Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen eigen und fremd. Besonders auf der Intensivstation beobachtet man häufig Defekte im Immunsystem des Patienten. Manchmal führen diese Defekte zum totalen Zusammenbruch des Abwehrsystems.

Daher möchten wir das komplexe Thema „Immunsystem“ und das Zusammenspiel zwischen Immunabwehr und Organfunktionen in einer Reihe von Übersichtsartikeln darstellen. Es sind folgende Themen geplant:

- Das angeborene Immunsystem (Teil 1)
- Das erworbene Immunsystem (Teil 2)
- Das Immunsystem und die Lunge (Teil 3)
- Das Immunsystem und der Darm (Teil 4)
- Das Immunsystem in der Sepsis (Teil 5)
- Das Immunsystem und die Ernährung (Teil 6)
- Das Immunsystem und der alte Patient (Teil 7).

* Rechte vorbehalten

Tab. 1: Barrieren gegenüber Infektionen.

	Haut	Darm
Mechanisch	Tight junctions Strom von Luft oder Flüssigkeit	Tight junctions Strom von Flüssigkeit saurer pH Enzyme (Pepsin)
Chemisch	Fettsäuren	
Mikrobiologisch	Antibakterielle Proteine/Peptide Normalflora	Antibakterielle Proteine/Peptide Normalflora
	Nase/Lunge	Auge
Mechanisch	Tight junctions Strom von Luft Bewegung von Schleim/Zilien	Tight junctions
Chemisch		Enzyme (Lysozym)
Mikrobiologisch	Antibakterielle Proteine/Peptide	Antibakterielle Proteine/Peptide

► Die Beiträge sollen dem praktisch tätigen Anästhesisten im Operationssaal und auf der Intensivstation grundlegende Einblicke in die Physiologie und die Pathophysiologie des Immunsystems vermitteln und ihm Hinweise für die therapeutische Bewältigung entsprechender Krankheitsbilder anbieten.

Einführung

In der Entwicklungsgeschichte ist das angeborene Immunsystem der älteste Teil der Immunabwehr. Man findet es schon auf der Stufe von einfachen Eukaryonten. Das angeborene Immunsystem stellt ein unspezifisch agierendes Verteidigungssystem gegen Pathogene dar. Früher wurde es auch als unspezifische Abwehr bezeichnet.

Nach Charles Janeway ist das angeborene Immunsystem die erste Verteidigungslinie des Körpers gegenüber Invasoren. Es wird angenommen, dass etwa 90% aller Infektionen durch dieses Immunsystem erkannt und effizient bekämpft werden.

Das Prinzip des angeborenen Immunsystems ist es, sich wiederholende Pathogenitätsmuster der in den Körper eindringenden Mikroorganismen zu erkennen und darauf mit immer den gleichen Verteidigungsstrategien zu reagieren. Dabei handelt es sich um relativ einheitliche, molekulare Strukturen, die sich bei einer Vielzahl von Mikroorganismen finden, die aber nicht auf den körpereigenen Zellen präsent sind. Zum Beispiel werden Lipopolysaccharide (LPS), Peptidoglycan (PGN), Lipoteichonsäure (LTA) und doppelsträngige RNA (dsRNA) von Bakterien oder Viren, im Gegensatz zu den Wirtszellen des menschlichen Organismus, synthetisiert. Auch Karbohydrate wie Mannose oder N-Acetylglucosamin auf der Mikrobenoberfläche stellen Muster zur Erkennung von Komponenten des angeborenen Immunsystems dar. In der englischsprachigen Literatur findet sich für

die pathogen-spezifischen Muster der Ausdruck „pathogen associated molecular pattern“ (= PAMPs).

Um Mikroorganismen abzuwehren, bedient sich das angeborene Immunsystem unterschiedlicher Komponenten:

1. Anatomische oder mechanische Barrieren
2. Moleküle der Pathogenerkennung (Komplementsystem, Toll-like-Rezeptoren, zytoplasmatische Proteine)
3. Phagozytose
4. Inflammatorische Antwort
5. Zytokine und Chemokine.

Anatomische oder mechanische Barrieren

Dringt ein Pathogen in den menschlichen Organismus ein, muss es in der Regel zunächst die Barriere Haut überwinden (Tab. 1). Hier wirken zusätzlich Hautalg, Schweiß und Normalflora als Wachstumsbremsen für eindringende Pathogene.

Kontakt zur Außenwelt hat auch die innere Oberfläche, die mit Schleimhaut überzogen ist. Dort bindet Schleim körperfremde Mikroorganismen. Konkret vollzieht sich dieses in

- der Nase – mit Nasenschleim als Abfangjäger und Flimmerhärtchen mit Funktion des Abtransports
- den Augen – mit Tränen zum Abtransport von Pathogenen. Die Tränen beinhalten darüber hinaus das antimikrobielle Enzym Lysozym, das Mikroben schädigt
- den Atemwegen - mit Schleim als Bindefunktion körperfremder Mikroorganismen und Flimmerhärtchen zum Abtransport
- der Mundhöhle – mit dem antimikrobiellen Enzym Lysozym
- dem Magen – mit Salzsäure und Protein abbauenden Enzymen

Tab. 2: Funktionelle Proteinklassen im Komplementsystem (modifiziert nach Janeway et al., 2005).

C1q	Bindet an pathogene Oberflächen oder Antigen-Antikörper-Komplexe
MBL	Bindet an Mannose von Bakterien
C1r,C1s	Aktivierende Enzyme
C2b	
Bb	
D	
MASP-1	
MASP-2	
C4b	Membran-bindende Proteine und Opsonine
C3b	
C5a	Peptid-Mediatoren der Inflammation
C4a	
C3a	
C5b	Membran-Attack Proteine
C6	
C7	
C8	
C9	

- ▶ • dem Darm – mit der Funktion des Abtransports durch permanente Entleerung, Normalflora zur Verdrängung von Pathogenen und dem lymphatischen Gewebe zur Infektabwehr
- dem Harntrakt – mit der Funktion des Abtransports durch permanente Spülung.

Eine wichtige Rolle zur ersten Abwehr der Mikroorganismen durch den menschlichen Körper spielen Epithelzellen. Sie werden durch tight junctions zusammengehalten und können so einen dichten Zellverband bilden. Die tight junctions wirken wie feste Druckknöpfe zwischen den einzelnen Zellen. Die Wichtigkeit des Epithelzellverbandes zur Protektion des Organismus gegenüber eindringenden Pathogenen wird deutlich, wenn diese Barriere nicht mehr intakt ist, z.B. bei Wunden oder Verbrennungen, die mit einem Verlust der Integrität des Epithelverbandes einhergehen, und bei denen sich ausbreitende Infektionen ein Hauptgrund für Mortalität und Morbidität sein können.

Moleküle der Pathogenerkennung

Das Komplementsystem

Das Komplementsystem ist einer der Hauptmechanismen zur Pathogen-Erkennung. Es stellt ein System aus Plasma-Proteinen dar, das entweder direkt durch ein eindringendes Pathogen aktiviert werden kann oder indirekt durch an Pathogene gebundene Antikörper. Die Plasma-Proteine reagieren miteinander und binden an der Oberfläche des Pathogens (Opsonisierung - Opsonisierung bedeutet das „Einkleiden“ der Bakterienoberfläche mit Komplementfaktoren, damit z.B. Fresszellen die Bakterien erkennen und phagozytieren können). Komple-

mentfaktoren kommen überall in Körperflüssigkeiten und Geweben vor. An Orten einer Infektion werden sie aktiviert und triggern eine Serie von inflammatorischen Antworten. Viele der Komplement-Proteine sind Proteasen, die sich selbst durch proteolytische Abspaltung aktivieren. Solche Enzyme nennt man Zymogene; sie wurden zuerst im Darm gefunden. Dort wird beispielsweise Pepsinogen zu Pepsin gespalten (Tab. 2).

Das Prinzip der Komplementkaskade besteht darin, dass ein Komplement-Enzym durch die Spaltung seines Zymogen-Precursor aktiviert wird. Das aktivierte Komplement-Enzym spaltet nun sein Substrat, einen anderen Zymogen-Precursor, in seine aktive enzymatische Form, das Zymogen. Dieses wiederum spaltet und aktiviert somit das nächste in der Komplementkaskade.

Es gibt drei Wege der Komplement-Aktivierung:

- den klassischen Weg
- den Lektin-Komplement-Weg (MB-Lektin-Weg)
- den alternativen Weg.

Der klassische Weg wird durch das Pathogen oder einen Pathogen-tragenden Antikörper aktiviert. Dieser Weg wird durch die Aktivierung des C1-Komplexes initiiert.

Der Lektin-Komplement-Weg ist ein wichtiger Mechanismus zur Erkennung einer Vielzahl von Pathogenen; er wird durch Proteine initiiert. Hierbei kommt es zur Erkennung von Kohlenhydraten an der Oberfläche von Mikroorganismen durch Mannose-bindendes Lektin (MBL).

MBL gehört zu den Lektinen, einer Gruppe von Proteinen oder Glykoproteinen, die an Zellmembranen ▶

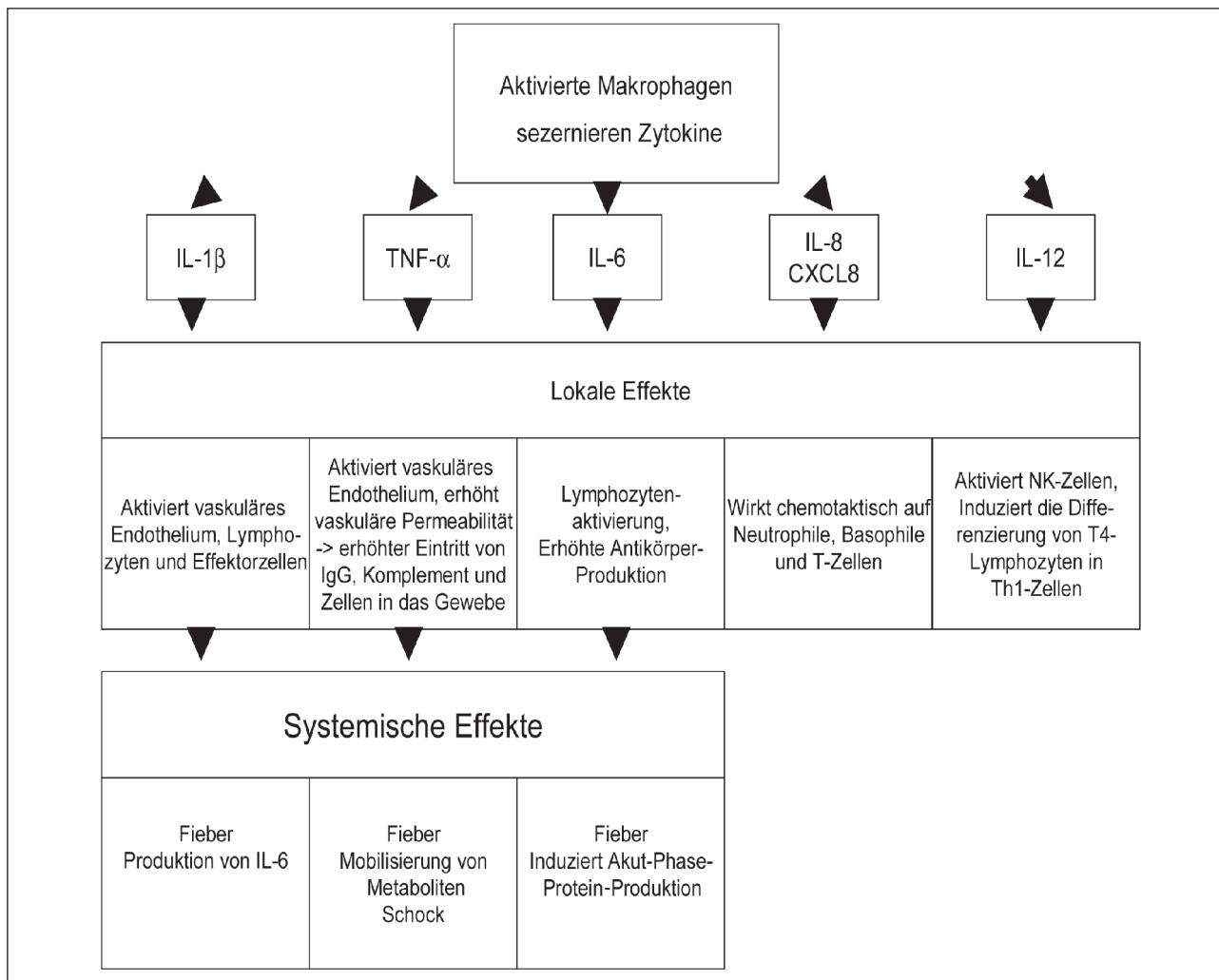


Abb. 1: Überblick über die drei Wege des Komplementsystems.

► binden und von dort aus chemische Reaktionen auslösen.

Wenn MBL einen entsprechenden Bindungspartner gefunden hat, werden die Mitglieder der MBL-assoziierten Serin-Protease-(MASP)-Familie aktiviert. Diese spalten Bestandteile des Komplementsystems in deren aktivierte Form. Dies führt direkt zur Zerstörung der eingedrungenen Pathogene oder zu deren Opsonisierung. Patienten mit einem MBL-Defizit zeigen eine erhöhte Inzidenz von unterschiedlichsten Infektionskrankheiten.

Der alternative Weg des Komplementsystems wird durch die Pathogenoberfläche stimuliert. Er startet mit der Hydrolyse von C3. Alle drei Wege können unabhängig von einem Antikörper als Teil des angeborenen Immunsystems aktiviert werden (Abb. 1). Alle drei Wege laufen bei dem C3-Convertase-Enzym zusammen, welches C3 abspaltet, um die aktive Komplementkomponente C3b zu erhalten. Die Bindung von C3b an das Pathogen ist das zentrale Er-

eignis in der Komplementaktivierung. Gebundene Komplement-Komponenten, besonders C3b und seine inaktiven Fragmente, werden von den Komplement-Rezeptoren auf Phagozyten erkannt, die das Pathogen jetzt phagozytieren können. Die abgespaltenen Fragmente von C3, C4 und C5 locken Phagozyten an den Ort der Infektion. Die Aktivität des Komplementsystems wird durch ein System von regulatorischen Proteinen moduliert, um einen Gewebsschaden oder eine inadäquate Bindung von Komplement an das Pathogen zu verhindern.

Toll-like-Rezeptoren

1997 wurden humane Toll-like-Rezeptoren (TLRs) identifiziert, ein Homolog des Drosophila-Toll-Rezeptors. Bisher wurden 11 human Toll-like-Rezeptoren entdeckt; sie sind in der Lage, allgemeine Pathogen-spezifische Muster zu erkennen.

Mit dem extrazellulären sog. „leucine-rich-repeat motif“ (LRR) werden extrazelluläre und endosoma-

Tab. 3: Toll-like-Rezeptoren.

Toll-like-Rezeptor	Lokalisation	Ligand	Defekt - Assozierte Erkrankungen
TLR1/TLR2	extrazellulär	Tri-Acetyl-Lipoprotein	
TLR6/TLR2	extrazellulär	Di-Acetyl-Lipoprotein	
TLR2		Peptidoglycan	Tuberkulose
TLR3	intrazellulär	dsRNA	
TLR4	extrazellulär	LPS	Herabgesetzte Erkennung von LPS
TLR5	extrazellulär	Flagellin	
TLR7	intrazellulär	Imidazoquinoline, ssRNA	Legionärskrankheit
TLR8	intrazellulär	ssRNA	
TLR9	intrazellulär	CpG DNA	
TLR10	extrazellulär	bisher unbekannt	
TLR11	extrazellulär	uropathogene E. coli	

► In Kompartimente nach Pathogen-spezifischen Mustern abgesucht. Kommt es zu einer direkten oder indirekten Bindung von LRR an ein Muster, verändert sich der zytoplasmatische Schwanz, der eine Toll/IL-1-Rezeptor-Homologie-(TIR)-Domäne trägt. Dadurch wird eine Signalkaskade im Innern der Wirtszelle initiiert (Tab. 3).

Die Aktivierung des Toll-like-Rezeptor-Weges führt zu einer Expression inflammatorischer Zytokin- und Chemokingene, an deren Ende die Synthese inflammatorischer Zytokine und Chemokine steht. Außerdem können die TLR3, TLR4, TLR7 und TLR9 auch die Synthese von Typ1-Interferonen induzieren.

Intrazelluläres Surveillance-System

2000 wurde ein intrazelluläres Surveillance-System zur Pathogen-Erkennung entdeckt, basierend auf sogenannten R-Proteinen in Pflanzen. Per definitio- nem umfasst dieses System Proteine, die

- ein „leucine-rich-repeat motif“ (LRR) und
- eine Nukleotid-bindende Domäne (NBD) besitzen.

Die Proteine dieses Systems unterscheiden sich in ihrer dritten Domäne, der sogenannten Effektor-Domäne. Sie bestimmt die Eigenschaften des Proteins, z.B. ob das Protein apoptotisch oder anti-apoptotisch oder inflammatorisch wirkt. Die Protein-familie hat in der Literatur unterschiedliche Namen. Mittlerweile durchgesetzt hat sich der Begriff NLR (NACHT/LRR; NACHT=NAIP, CIITA, HET-E, TP-1). NOD-Proteine (nucleotide-binding oligomerization domain, NODs) sind eine Gruppe des intrazellulären Surveillance-Systems, das eine intrazelluläre Erken-nung von Mikroorganismen möglich macht. NOD1 erkennt das bakterielle Peptidoglycan, das meso-Diaminopilemin-Säure (meso-DAP) enthält. Dies ist ein Bestandteil in der Wand der gram-negativen Bakterien und einiger weniger gram-positiver Bak-terien. NOD1 wird deshalb als Indikator für Infek-tionen mit gram-negativen Bakterien angesehen.

NOD2 erkennt bakterielles PGN, das Muramyl-Dipeptid enthält, welches in der Wand aller Bakterien vorkommt. Daher ist NOD2 ein genereller Sensor für bakterielle Infektionen. Auch NOD1 und NOD2 kön-nen den Signalweg zur Aktivierung inflammatorischer Gene initiieren (Abb. 2).

Phagozytose

In vielen Fällen werden die sich ausbreitenden Mikro-organismen von mononuklearen Phagozyten oder Makrophagen im Gewebe erkannt. Makrophagen stammen von Monozyten ab. Monozyten zirkulieren zunächst in der Blutbahn und wandern anschließend ins Gewebe ab, wo sie sich zu Gewebsmakrophagen umwandeln. Man findet sie in vielen Geweben, wie in dem submukösen Gewebe des Gastro-Intestinal-Traktes, in den Lungen, entlang den Blutgefäßen der Leber und in der Milz.

Die zweite Familie der Phagozyten umfasst die im Blut zirkulierenden Neutrophilen oder polymorph-kernigen Leukozyten (PMN).

Makrophagen und Neutrophile erkennen die Patho-gene über ihre Oberflächen-Rezeptoren. Mithilfe ►

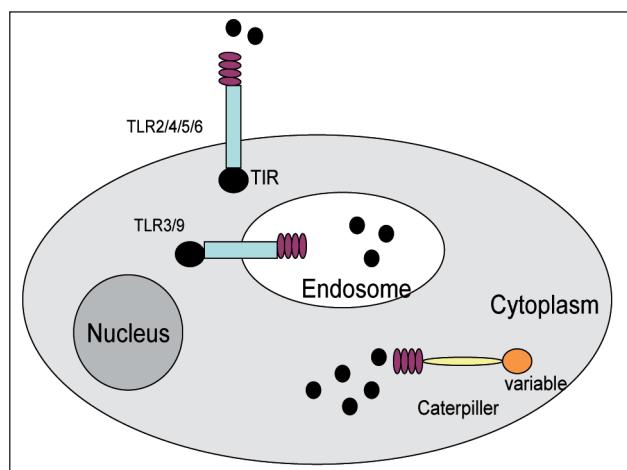


Abb. 2: TLR und NLR.

► dieser Rezeptoren können sie die Pathogene an sich binden und diese in sich aufnehmen. Diesen Vorgang bezeichnet man als Phagozytose (Abb. 3). Die Phagozytose ist ein aktiver Prozess, bei dem das Pathogen zuerst von einer phagozytären Oberfläche umgeben wird. Ist der Mikroorganismus ganz von dieser Membran umgeben, spricht man von einem Phagosom. Die Phagozyten enthalten Granula oder Lysosomen, die mit Enzymen, Proteinen und Peptiden angefüllt sind. Diese Lysosomen verschmelzen mit dem Phagosom zu dem Phagolysosom, in dem jetzt das oder die Pathogene durch die antimikrobiellen Eigenschaften der Enzyme, Proteine und Peptide zerstört bzw. verdaut werden. Die Verdauung der Pathogene mit Hilfe von radikalem Sauerstoff ist bekannt als der sog. „respiratory burst“ (Abb. 4). Ein zweiter wichtiger Effekt bei der Auseinandersetzung der Gewebsmakrophagen mit den Mikroorganismen ist deren eigene Makrophagen-Aktivierung. Durch diese Aktivierung sind sie in der Lage, Zytokine, Chemokine und andere Mediatoren zu sezernieren. Damit versetzen sie den Körper in den Status der Entzündung (Inflammation).

Inflammatorische Antwort

Die Inflammation spielt eine große Rolle in der Bekämpfung von Infektionen. Die inflammatorische Antwort hat drei Aufgaben:

1. Sie bringt immunkompetente Moleküle und Zellen zu dem Ort der Infektion, um das Abtöten der eingedrungenen Mikroorganismen durch die Makrophagen zu unterstützen.
2. Sie unterstützt die anatomische Barriere in Form von mikrovaskulären Koagulationen, um die Verbreitung der Mikroorganismen durch den Blutstrom zu verhindern.
3. Sie fördert Reparaturmechanismen am verletzten Gewebe.

Während der inflammatorischen Antwort des Organismus kommt es zuerst zu einer Vergrößerung der vaskulären Durchmesser im Infektionsgebiet. Dadurch werden der lokale Blutfluss erhöht und die Geschwindigkeit des Blutflusses herabgesetzt. Klinisch sichtbar ist das durch eine Rötung und Überwärmung des Gewebes. Anschließend exprimieren die endothelialen Zellen in den kleinen Blutgefäßen Adhäsionsmoleküle, z.B. P-Selektin und E-Selektin. Die Kombination aus verlangsamtem Blutfluss und Adhäsionmolekülen erlaubt den im Blut zirkulierenden Leukozyten an das Endothelium anzudocken, zwischen den Zellen hindurch zu wandern und so die Blutbahn zu verlassen, um zum Infektionsort zu gelangen. Diesen Vorgang nennt man

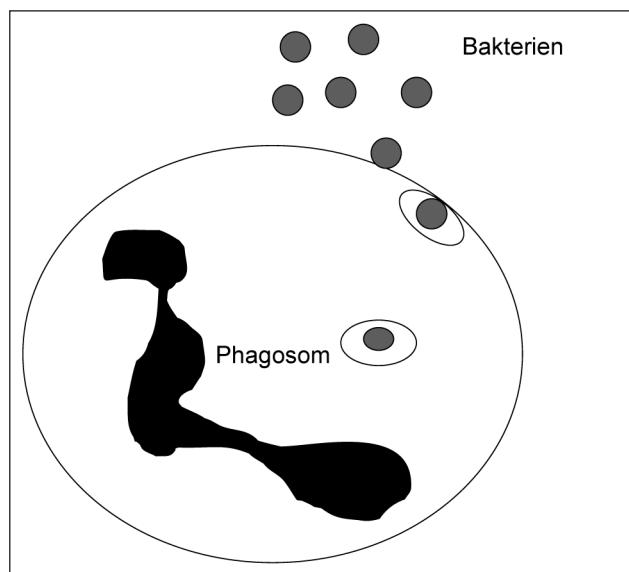


Abb. 3: Phagozytose von Pathogenen.

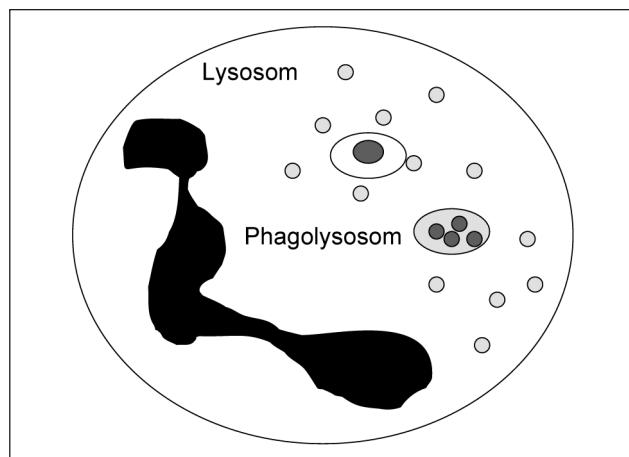


Abb. 4: Verdauung intrazellulärer Pathogene.

Extravasation. Diese Vorgänge werden durch aktivierte Gewebsmakrophagen, Zytokine und Chemoattractante in Gang gesetzt.

Nun kommt es zu einer Erhöhung der vaskulären Permeabilität. Die Endothelzellen der Blutgefäße bilden keinen festen Zellverband mehr, und Flüssigkeit sowie Plasma-Proteine gelangen vom Blut zum Infektionsort. Klinisch sieht man diesen Vorgang an der Schwellung (= Ödem) und dem Schmerz im Infektionsgebiet. Zum Schluss bilden sich Blutgerinnsel in den Mikrogefäßen, um eine Ausbreitung der eingedrungenen Mikroorganismen zu verhindern (Abb. 5).

Diese Prozesse werden durch eine Vielzahl an Mediatoren induziert:

- Lipid-Mediatoren: Prostaglandine, Leukotriene, Platelet-Activating Factor (PAF) – sie werden von ▶

- ▶ Makrophagen produzieren und degradieren Membran-gebundene Phospholipide von Pathogenen
- Chemokine und Zytokine: Interleukine (IL), Tumor-Nekrose-Faktor (TNF- α) – sie werden von Makrophagen sezerniert und sind u.a. potente Aktivatoren für die Endothelzellen
- Kinine: Bradykinin – erhöht die Permeabilität der Blutgefäße im Infektionsgebiet und begünstigt den Influx von Plasma-Proteinen in das Entzündungsgeschehen
- Koagulationssystem – dieses System ist eine enzymatische Kaskade von Pro-Enzymen oder Zymogenen, die zu der Bildung eines Fibringerinnsels führen.

Zytokine und Chemokine

Zytokine sind kleine Proteine, die von einer Vielzahl körpereigener Zellen als Antwort auf einen aktivierenden Stimulus produziert werden. Sie wirken in unterschiedlicher Weise:

- autokrin: sie beeinflussen das Verhalten der Zellen, die sie gebildet haben
- parakrin: sie beeinflussen das Verhalten von benachbarten Zellen
- endokrin: sie beeinflussen das Verhalten von weit entfernten Zellen.

Chemokine werden als Antwort auf bakterielle Produkte, Viren und Substanzen, die einen Gewebs-schaden anrichten, produziert. Ihre Aufgabe ist es, in der Nähe des Schadens bzw. des Infektionsortes befindliche Makrophagen oder im Blut zirkulierende Neutrophile anzulocken. Diesen Vorgang bezeichnet man als Chemotaxis. Zu diesen Chemokinen gehört das Interleukin-8, das auch als CXCL8 bezeichnet wird. Chemokine können auch Lymphozyten aktivieren, die zu der erworbenen Immunität gehören. Einige von ihnen induzieren die Entwicklung und die Migration (Wanderung) der Lymphozyten, andere die Angiogenese, das Aussprossen neuer Blutgefäße zum Infektionsort.

Aktivierte Makrophagen sezernieren neben Interleukin-8 folgende Zytokine: Interleukin-1 β , TNF- α , Interleukin-6 und Interleukin-12 (Abb. 6).

Wie aus der Abbildung 6 zu ersehen ist, können Zytokine neben der lokalen Bedeutung auch einen systemischen Effekt haben. Dieser systemische Effekt spielt z.B. eine bedeutende Rolle bei dem Krankheitsbild der Sepsis und dem Multiorgan-versagen. TNF- α beispielsweise kann zu einer Vasodilatation mit einem Absinken des Blutdrucks, zu einer erhöhten vaskulären Permeabilität mit einem

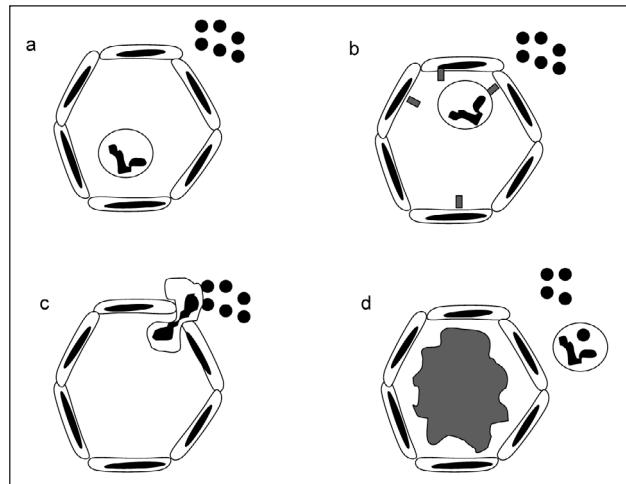


Abb. 5: a. Monozyt im Blutgefäß, eindringende Bakterien
b. Expression von Adhäsionsmolekülen, Anhaftung des Monozyten an der Gefäßwand
c. Diapedese des Monozyten
d. Ausbildung eines Gerinnsels in dem Blutgefäß, Phagozytose.

Verlust von Plasma-Volumen und ggf. zu einem Schock führen.

IL-1 β , TNF- α und IL-6 induzieren in der Leber eine Proteinsynthese, die als Akut-Phase-Antwort bekannt ist. Dazu gehört z.B. das C-reaktive Protein, ein gebräuchlicher Entzündungsmarker, der aber auch direkt an Bakterien binden kann und somit die Komplement-Kaskade über den klassischen Weg aktiviert.

Die Zytokinfreisetzung aktiviert auch Natural-Killer-Zellen (NK). Obwohl diese Zellen aus den lymphatischen Geweben stammen, besitzen sie keine antigen-spezifischen Rezeptoren und können daher zu der angeborenen Immunität gerechnet werden. NK-Zellen zerstören Virus-infizierte Zellen durch ihre zytotoxischen Granula und setzen ihrerseits Zytokine frei. Aufgabe der Zytokine ist es, die Infektion zu kontrollieren, bis die erworbene Immunabwehr entwickelt worden ist. Eine Störung der Balance von Zytokinen kann für den Körper verheerende Folgen haben.

Zusammenfassung

Das angeborene Immunsystem ist die erste Verteidigungslinie gegenüber Pathogenen. Es verfügt über verschiedene Rezeptoren, um in den Körper eindringende Mikroorganismen erkennen zu können und ihnen zu begegnen. Es spielt eine wichtige Rolle in der Weitergabe der Information „Feind im Körper“ und initiiert die lokale Entzündungsreaktion. Es ist verantwortlich für das Starten von Zytokinen, Chemokinen und Co-Faktoren, die den Verlauf der Immunantwort bestimmen und später das adaptierte Immunsystem aktivieren.

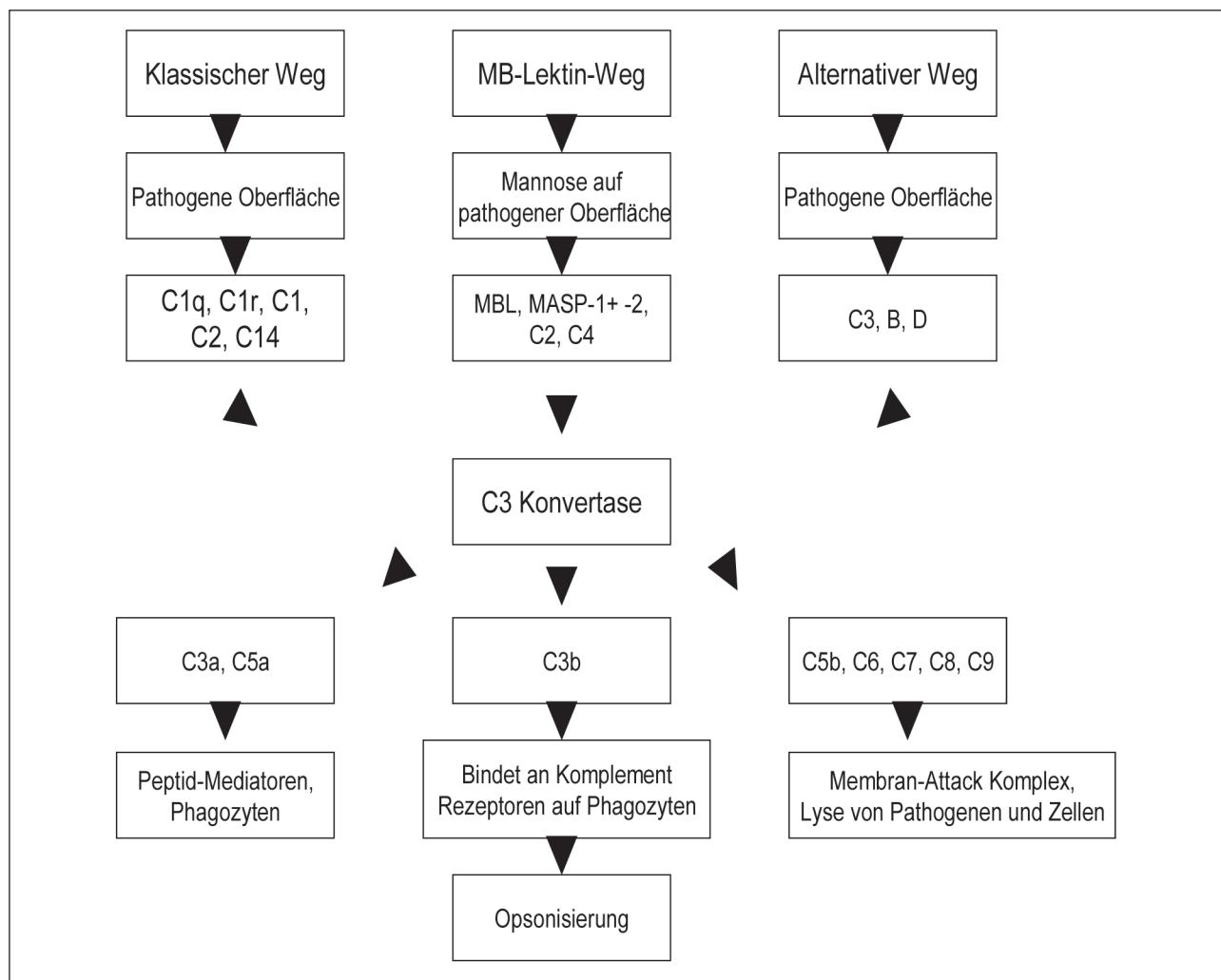


Abb. 6: Von Makrophagen sezernierte Zytokine (modifiziert nach Janeway et al., 2005).

► Das angeborene und das erworbene Immunsystem agieren zeitlich versetzt und erfüllen unterschiedliche Aufgaben. Trotzdem sind sie eng miteinander verknüpft und unterstützen sich gegenseitig. Einige Immunkomponenten, wie z.B. das Komplementsystem spielen sowohl im angeborenen als auch im erworbenen Immunsystem eine Rolle.

Literatur:

1. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik M. Immunology. New York: Garland Science Publishing; 2005.
2. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions NOD1 and NOD2. Nature Rev Immunol 2006;6:9-20.
3. Takeuchi O, Akira S. Innate Immunity in: Meyers RA (ed.). Encyclopaedia of molecular cell biology and molecular medicine. Weinheim: Wiley-VHC Verlag GmbH & Co. KGaA; 2005.

Primärliteratur:

4. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. Nat Immunol 2004;5(10):975-979.
5. Cooper EL. Comparative Immunology. Current Pharmaceutical Design 2002;8: 99-110.

6. Gillespie JP, Kanost MR, Trenczek T. Biological mediators of insect immunity. Annu Rev Entomol 1997;42:611-643.

7. Klimovich VB. Actual Problems of Evolutionary Immunology. J evolut biochem physiol 2002;38(5):562-574.

8. Raulet DH. Interplay of natural killer cells and their receptors with the adaptive immune response. Nat Immunol 2004;5(10):996-1002.

Internet:

<http://de.wikipedia.org/wiki/immunsystem>
<http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/innate>
<http://www.hhmi.org/research/investigators/medzhitov.html>
http://www.immuno.path.cam.ac.uk/~immuno/part1/lec15/lec15_9.html
http://www.nature.com/ni/focus/bridging_immunity/classics/index.html

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Tanja W. Langefeld
 Klinik für Intensivmedizin
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistraße 52
 20240 Hamburg-Eppendorf, Deutschland
 Tel.: 040 42803 2759
 Fax: 040 42803 5309
 E-Mail: t_langefeld@yahoo.de