

# Immunologische Grundkenntnisse

Das Immunsystem – eine Meisterleistung der Natur

#Immunsystem #Immunantwort #Zytokine  
#Makrophagen #Entzündungsreaktionen

## Alfons Meyer

Unser Immunsystem ist durch ein sehr komplexes Geschehen gekennzeichnet, vergleichbar mit einem „Konzert“ von Zytokinen (Botenstoffe), die für ein perfektes Funktionieren des Abwehrsystems unverzichtbar erscheinen. Umweltgifte und Schadstoffe können das Immunsystem aus dem Gleichgewicht bringen. Aufrechterhalten wird unser Immunsystem durch ausgewogene vitaminreiche, biologisch hochwertige Ernährung und auch durch positives Denken.

Sämtliche Körperzellen werden von Makrophagen als patrouillierende „Gewebepolizisten“ überwacht. Es ist ein angeborener Mechanismus, der uns zunächst vor Krankheiten schützt. Das adaptive Immunsystem arbeitet bezüglich der Antigenerkennung von Krankheitserregern hochspezifisch.

**Unser Immunsystem ist das Größte, was je die Natur hervorgebracht hat.**

Immunzellen und lymphatische Gewebe sind im gesamten Körper verteilt. Neben seiner Komplexität besitzt das Immunsystem eine beeindruckende Dynamik hinsichtlich Zellteilung und Zelltod, Umbau der Organe durch Ein- und Auswanderung von Zellen. Veränderungen durch Differenzierung ist hier die Regel, nicht die Ausnahme. Daher ist unser Immunsystem auch an erster Stelle gegen frisch mutierte Erreger gewappnet, im Unterschied zur Impfung. Das Immunorgan gliedert sich in zwei Hauptfunktionsgruppen:

- ▶ Das angeborene unspezifische und
- ▶ das adaptive spezifische Immunsystem.

### Das angeborene unspezifische Immunsystem

Zu den Zellen des angeborenen zellulären Immunsystems gehören unter anderem die Makrophagen respektive Monozyten. Aus den Monozyten im Blut entwickeln sich die Makrophagen im Gewebe. Da sich die Makrophagen in allen Geweben befinden, gehören sie meistens zu den ersten, die eingedrungene Infektionserreger erkennen und auch unter dem Einfluss von 1,25 Dihydroxycholecalciferol (Vitamin D) phagozytieren. Gleichzeitig werden von ihnen die Zellen des Organismus gewarnt und durch Sekretion von Zytokinen, den Botenstoffen des Immunsystems, u.a. die Kaskade der spezifischen Abwehr in Gang gebracht, nachdem die zelluläre Immunantwort durch die Makrophagen bereits aktiv geworden ist.

**Makrophagen bilden die erste Stufe des körpereigenen Immunsystems.**

Die dendritischen Zellen (dendritic cells, DCs) zählen zu den Makrophagen und wandern als unreife Zellen aus dem Blut in die Gewebe ein und bilden dort zahlreiche zarte Verästelungen aus.

Als Langerhans-Zellen flechten sie in der Haut mit ihren Fortsätzen ein dichtes Netz. Erfolgt eine Aktivierung durch Infektionserreger, pinozytieren sie eingedrungene Erregeranteile und wandern mit dem Lymphstrom in die umgebenen Lymphknoten, um sie dort den nächst höherrangigen Immunzellen, den T-Lymphozyten, zu präsentieren.

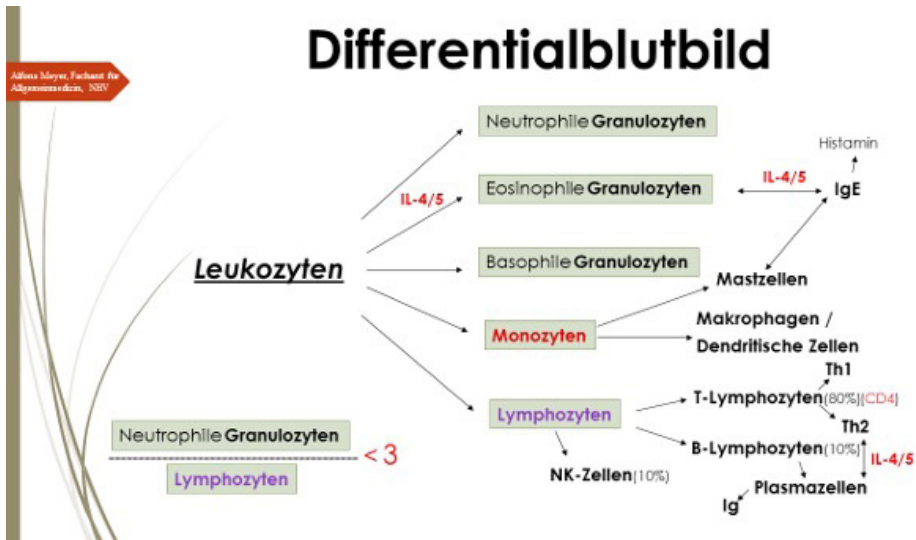
Eine andere Form stellen die folliculären dendritischen Zellen (follicular dendritic cells, FDCs) dar. Sie bilden ein Netzwerk in den B-Zell-Follikeln der sekundären lymphatischen Organe. Sie sind darauf spezialisiert, bereits kontaktierte antigene Substanzen, die sie mit dem Lymphstrom erreichen, aufzunehmen und über B-Zellen den T-Lymphozyten zu präsentieren, die dann B-Lymphozyten induzieren, über Plasmazellen ausreichend IgG-Moleküle bereitzustellen, wie beispielsweise nach einer durchgemachten Masernerkrankung.

Die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) entstammen den Lymphozyten, die von Natur aus in der Lage sind, infizierte Zellen, Tumorzellen und durch Antikörper „markierte“ Zellen zu vernichten. Auch sie gehören dem angeborenen Immunsystem an. Zu den Zellen des angeborenen Immunsystems zählen auch die polymorphkernigen Granulozyten. Diese neutrophilen, basophilen und eosinophilen Granulozyten sind selten im Gewebe anzutreffen, sie befinden sich im peripheren Blut und werden alle sieben Stunden neu gebildet (Cave: Chemotherapie!). Bei Infektionen werden sie vermehrt in größerer Anzahl das Blut verlassen, um zum Entzündungsherd im Gewebe auszuwandern und dort ihre antigenvernichtenden Aufgaben zu erfüllen (schnelle Einsatztruppe). Sie produzieren ebenso wie die Makrophagen mittels NADPH-Oxidasen (Pentosephosphatweg) reichlich Radikale, um Fremdstoffe zu vernichten. Anders als die Makrophagen geben sie ihre Radikale in ihre Umgebung ab, wodurch sich die Eiterbildung erklären lässt.

Weiterhin findet man nur im Gewebe (besonders in der Haut und in den Schleimhäuten) die Mastzellen. Sofern sie Infektionserreger erkennen oder spezielle Aktivierungsreize (z.B. IgE) erhalten, setzen sie in Sekundenschnelle spezifische Inhaltsstoffe frei (z.B. Histamin), die eine Gefäßerweiterung bewirken. Durch Zytokinsekretionen sind die Mastzellen auch in der Lage, weitere Zellen anzulocken und Entzündungsreaktionen einzuleiten.

### Das adaptive spezifische Immunsystem

Die Zellen des adaptiven spezifischen Immunsystems bilden die Lymphozyten mit einem großen, fast runden Kern und einem schmalen Zytoplasmasaum. Es werden T-Lymphozyten und B-Lymphozyten differenziert. Die B-Lymphozyten reifen beim Menschen im Knochenmark (bone marrow) heran. Die Antigenrezeptoren heißen B-Zell-Rezeptoren. Es sind membranverankerte Immunglobuline oder Antikörper.



1 Zellen des Immunsystems im Differentialblutbild

Wenn B-Lymphozyten nach bereits begonnener Infektion durch T-Lymphozyten aktiviert werden, differenzieren sie sich zu Plasmazellen, die darauf spezialisiert sind, große Mengen Immunglobuline zu synthetisieren und in löslicher Form zu sezernieren. Eine Plasmazelle kann bis zu 2.000 Antikörpermolekülen pro Sekunde produzieren.

Die T-Lymphozyten werden aus dem Knochenmark ausgeschleust und im Thymus zu T-Helferzellen (CD4-Th1/Th2) und zytotoxische T-Lymphozyten (CD8-CTLs) geprägt. Nur 3 Prozent werden als ausgereifte T-Lymphozyten den Thymus verlassen können, um über Immunreaktionen entscheiden und auch Überreaktionen (Autoimmunprozesse) verhindern zu können (T-reg, s.u.).

**Ausschließlich T-Helferzellen entscheiden über die spezifische Immunantwort.**

Sie stimulieren die im Gewebe patrouillierenden Makrophagen, aufgenommene und bereits präsentierte Mikroorganismen abzutöten und regen anschließend B-Lymphozyten zur Antikörperproduktion an. Ebenso werden CTLs dazu veranlasst, z.B. mit Viren infizierte Zellen abzutöten.

Regulatorische T-Helferzellen (T-reg), früher Suppressorzellen genannt, wirken übermäßigen Immunreaktionen frühzeitig entgegen. Sie haben die lebenswichtige Funktion, den Organismus selbst vor Angriffen des Immunsystems (Autoimmunprozessen) und vor möglichen Über-

reizungen (auch iatrogen) zu schützen. T-reg-Kontrollen eignen sich daher gut zur Verlaufskontrolle bei Regulationsverfahren und ggf. nach Impfungen.

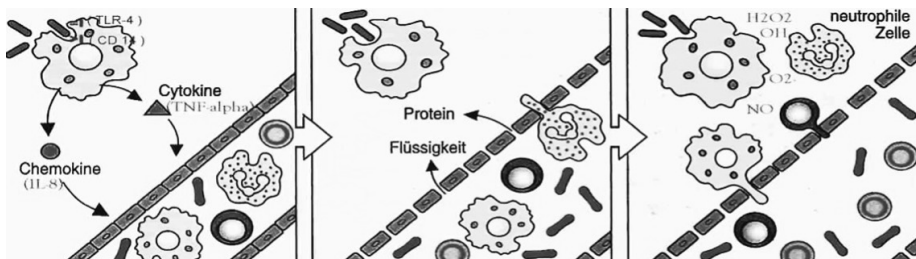
**Die Zellen der unspezifischen zellulären Abwehr (Makrophagen, NK-Zellen...) sind essenziell für die Funktion der T-Helferzellen und somit für die gesamte Immunantwort.**

Die Aktivierung antigenpräsentierender Zellen (APC), wie Makrophagen, dendritische Zellen und antigenpräsentierende B-Zellen sind ein erster notwendiger Schritt zur Auslösung einer adaptiven, spezifischen Immunantwort.

T-Lymphozyten des spezifischen Immunsystems sind insgesamt für die Kontrolle intrazellulärer Krankheitserreger und für die Aktivierung von B-Lymphozyten gegen die meisten Antigene erforderlich. Dabei erkennen T-Lymphozyten Fremdanigene (wie z.B. Spike-Moleküle) an Peptidfragmenten, die an Proteine des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) des präsentierenden Makrophagen oder infizierter Zellen gebunden sind.

Durch das angeborene Komplementsystem werden Krankheitserreger bereits humoral mittels Proteasen opsonisiert, um sie für die Zerstörung durch Phagozyten zu markieren und auf diese Art und Weise das Immunsystem zu unterstützen, bzw. zu „komplementieren“.

Die Reaktion von Makrophagen auf bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) ist abhängig von der Bindung des CD14 (LPS-Rezeptorkomplex) an den Toll-like-Rezeptor 4 (TLR-4), was anschließend die Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen und Chemokinen, sowie die Expression costimulierender Moleküle bewirkt.



Bakterien regen Makrophagen zur Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen an.

Gefäßverweiterung (Histamin) und eine erhöhte Durchlässigkeit der Gefäßwand verursachen Rötung, Erwärmung und Schwellung.

Entzündungszellen dringen in das Gewebe ein und setzen Entzündungsmediatoren frei, die Schmerzen verursachen.


Entzündungsreaktionen

Chemokine locken Vitamin-C-abhängig weitere Abwehrzellen zum Infektionsherd. Neutrophile Granulozyten werden unter anderem durch Interleukin-8 (IL-8) chemotaktisch angelockt („Navigationssystem“ der angeborenen Immunabwehr) und durch den Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aktiviert.

2 Entzündungsreaktionen im Gewebe

**Alfons Meyer**

Facharzt für Allgemeinmedizin, Notfallmedizin, Naturheilverfahren und Akupunktur, Dozent für Naturheilverfahren und Akupunktur. Lehrbeauftragter der St. Elisabeth-Universität und Fresenius-Universität Idstein



**Kontakt:** Kaiser-Friedrich-Ring 77  
65185 Wiesbaden

Sie durchqueren als erste die Blutgefäßwände und dringen ins Entzündungsgebiet ein. Hier erzeugen sie über „respiratory burst“ Sauerstoffradikale und Stickstoffmonoxid (NO) als Waffe gegen Eindringlinge. Abgestorbene neutrophile Granulozyten mit phagozytierten Erregerresten bilden dementsprechend den Hauptbestandteil des Eiters. (Abb. 2)

Um ein Ausbreiten der Entzündung zu verhindern, wird von aktivierten Makrophagen TNF- $\alpha$  lokal freigesetzt, was zur Blutgerinnung (Mikrothromben) in umgebenen Blutgefäßen führt. Kommt es jedoch zur systemischen Freisetzung von TNF- $\alpha$  in die Blutbahn in Folge einer Sepsis, so entwickelt sich eine Verbrauchskoagulopathie mit Multiorganversagen.

Die von den Phagozyten freigesetzten Zytokine (IL-1, IL-6) aktivieren die Akute-Phasen-Proteine, wie C-reaktives Protein (CRP). In Folge kommt es auch zum Anstieg der Körpertemperatur.

Gleichzeitig wird neben der angeborenen unspezifischen Immunreaktion auch, wie schon oben erwähnt, die spezifische eingeleitet, indem einige Makrophagen und vorwiegend dendritische Zellen im Entzündungsbereich Erreger und deren Antigene aufnehmen und IL 12 induziert zu den regionalen Lymphknoten transportieren, um sie dort den T-Lymphozyten präsentieren zu können. Diese veranlassen daraufhin die Ausschüttung von weiteren Interleukinen zur adaptiven Immunantwort.

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) werden ebenfalls durch T-Lymphozyten freigesetztes Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und Zytokine (Interleukin-12) aktiviert. Gleichzeitig verstärken IFN- $\gamma$  und IL-12 die Expression von MHC-I Molekülen auf körpereigenen T-Zellen zum Schutz vor einem Angriff aktivierter NK-Zellen sowie die Expression von viralen Peptidfragmenten im Komplex mit MHC-I auf infizierten Zellen, um spezifische, zytotoxische T-Lymphozyten (CD8-CTL) anzuregen. Vitamin C aktiviert in hoher Konzentration IFN- $\gamma$  und blockiert TNF- $\alpha$ , sowie IL-1  $\beta$  (Hartel, 2004).

**IFN- $\gamma$  und IL-12 erhöhen die NK-Zell-Aktivität bis zu 100-fach (Janeway, S.87).**

Aktivierte CTLs töten selektiv Zielzellen, die virale oder andere intrazellulär zytoplasmatische Antigene (Chlamydien, Listerien, Borrelien) im Komplex mit MHC-I an ihrer Oberfläche exprimieren. Jedoch kennen auch einige Erreger spezielle Tricks, um sich vor dem Angriff des Immunsystems zu schützen.

Im Unterschied dazu erfassen angeborene NK-Zellen Fremdantigene auch ohne MHC-Markierung, was sie so bedeutend im Kampf gegen Karzinom-Zellen macht, denn NK-Zellen greifen insbesondere Zellen an, die eine verzögerte bis keine MHC-I-Expression an der Zelloberfläche präsentieren, was kennzeichnend für Tumorzellen ist.

NKT-Zellen (Natürliche Killer-T-Zellen) gehören zum spezifischen Immunsystem (T-Zellen) und haben mit den angeborenen NK-Zellen nur die Expression ihrer CD56-, CD16- und NKG2D-Rezeptoren gemeinsam. Sie sind daher auch in der Lage, wie NK-Zellen, virusinfizierte Zellen oder Tumorzellen vernichten zu können. NKT-Zellen bilden eine gewisse Brücke zwischen der angeborenen und spezifischen Immunität. Sie binden als T-Zellen nicht an MHC-, sondern an CD1d-Moleküle, die Glyko-Lipide im Gegensatz zu MHC-Molekülen, die Peptide präsentieren. NKT-Zellen exprimieren sehr rasch sowohl IL-4, IL-13 und TGF- $\beta$  (NKT2), als auch IL-2 und IFN- $\gamma$  (NKT1), sowie IL17 (NKT17), wodurch sie stimulierend als auch inhibierend wirken können. Zum Abtöten krankmachender Bakterien werden von APC inflammatorische CD4-Th1-Helferzellen zur zellulären Immunantwort aktiviert, die auf MHC-II reagieren.

Die extrazelluläre humorale Immunantwort wird von CD4-Th2-Helferzellen ausgelöst, die B-Lymphozyten über Plasmazellen zur spezifischen Antikörperbildung anregen.

Reife B-Zellen tragen an ihrer Oberfläche Immunglobulinmoleküle (IgM, IgD, IgA, IgG, IgE) als Antigenrezeptoren und sezernieren nach ihrer Aktivierung nur spezifische, exakt zum Erreger passende Immunglobuline als lösliche Antikörper, die eine Bekämpfung von speziellen Krankheitserregern schon in dem extrazellulären humoralen Bereich des Körpers ermöglichen.

T-Lymphozyten sind somit sowohl für die humorale als auch für die zelluläre Immunantwort von entscheidender Bedeutung (Janeway, 8.35).

**AKOM**

**Mehr zum Thema**

1. Janeway, Travers, Walport, Shlomchik, Immunologie, Spektrum-Verlag, 2002
2. Georg, A. Holländer, Immunologie, Urban Fischer-Verlag 2006
3. Biesalski, Ernährungsmedizin, Thieme-Verlag, 1999
4. Rauscher, Claudius Christopher, Immunologische Behandlungsmethoden, Haug-Verlag, 1996
5. Schütt, Bröker, Grundwissen Immunologie, Spektrum Verlag, 2006
7. Berg, Tymoczko, Stryer, Biochemie, Spektrum Verlag, 2003
8. Vorlesungsskript Immunologie und Infektiologie Uniklinik Düsseldorf 2007
9. Meyer, Alfons, Grundlagen der Immunologie, CO<sup>3</sup> med-Magazin, 10/2008
10. Meyer, Alfons, Regulationsmechanismen der Glykolyse, CO<sup>3</sup> med-Magazin, 1/2015
11. Meyer, Alfons, Aminosäuren – grundlegend Bausteine, Ernährung und Medizin, 25/2010