und zu Pathogenen werden. Auch die Drosselung der Immunabwehr durch Immunsuppressiva kann zu lebensbedrohlichen Störungen führen.

4. Das *Immunsystem* ist das aus der Evolution zuletzt hervorgegangene Abwehrsystem (Mayr 1993). Es wird auch in der Individualentwicklung im Vergleich zu den meisten unter 1. und 2. genannten Funktionen relativ spät ausgeprägt und ist ein Prozess, der in einem Organismus eigentlich nie abgeschlossen ist. Denn es besitzt die meisten Variationsmöglichkeiten, auf äußere und innere Einflüsse zu reagieren. Es besteht aus 1 Billion (10^{12}) Zellen und etwa 10^{20} Makromolekülen (Antikörper). Im Blut – an dessen entnommenen Proben die weißen Blutzellen gezählt und das Ergebnis als Differentialblutbild dem Arzt übermittelt wird – halten sich nur 1% auf, der Rest ist auf Knochenmark, Lymphknoten, Milz, Darm, Thymus und die anderen Gewebe verteilt. Zellen, ein Teil der Signalstoffe und Immunglobuline gelangen auf dem Blutweg zu den Geweben, dort durch das Kapillarendothel in das Interstitium und mit dem Lymphstrom über den Ductus thoracicus zurück in den Blutkreislauf.

3.4.2

Systemische Immunität

Unter systemischer Immunität wird der spezifische Schutz verstanden, den das Immunsystem dem ganzen Organismus verschafft. Hinsichtlich der Spezifik dieser Schutzwirkung lässt sich das Immunsystem in zwei Teilsysteme gliedern. Das unspezifische Immunsystem – oder paraspezifisches System, wie es von einigen Autoren auch genannt wird – besteht aus folgenden zellulären und nichtzellulären (humoralen) Komponenten:

Zellulär: Monocyten, Makrophagen (Kupffer'sche Sternzellen der Leber, Alveolarmakrophagen, Mikrogliazellen – Astrocyten – des ZNS, Peritonealmakrophagen, Osteoklasten des Knochens), dendritische Zellen der Haut (Langhans-Zellen), der Milz und der Lymphknoten, und alle weiteren in Knochenmark, Thymus, Milz, Lymphknoten und anderen Geweben vorkommenden Retikulumzellen, Natürliche Killer-(NK-) Zellen und Lymphokin-aktivierte Killerzellen (LAK-Zellen) vgl. Tabelle 1.6. Die im Körper weit verstreuten Zellen werden in ihrer funktionellen Gesamtheit als retikuloendotheliales bzw. retikulohistiocytäres System (RES, RHS) oder als mononukleäres Phagocytensystem (MPS) zusammengefasst (Neveau 1986).

Humoral: Lysozyme, Interleukine, Interferone, Tumornekrosefaktoren (TNF- α , TNF- β), Fibronectin, Tuftsin, Akut-Phase-Proteine, alternative Komplementaktivierung, koloniestimulierende Faktoren (G-CSF, M-CSF, GM-CSF), Wachstumsfaktoren (EGF, TGF). Diese Mediatoren (Cytokine) regulieren die unspezifische Abwehr und wirken unter Vermittlung des Komplement-, Opsonin- und Properdinsystems mit dem spezifischen Teil des Immunsystems zusammen (Newby u. Stokes 1984).

Das *unspezifische Immunsystem* errichtet nach der anatomisch-physikochemisch-physiologischen und der mikrobiellen Barriere die dritte Schranke gegen Infektions- und Krankheitsprozesse. Es kann sofort reagieren, eine spezifische Rezeptorbildung ist nicht erforderlich. Eine gewisse kurzzeitige Anpassung durch die vermehrte Produktion von Zellen und Mediatoren ist möglich, aber diese hinterlässt kein „Gedächtnis“. Derzeit ist ein reges Interesse an dem angeborenen Immunsystem zu beobachten. Mikroben besitzen auf ihrer Zellwand Moleküle, die den Zellmembranen der vielzelligen Organismen fehlen. Das sind u. a. die Lipopolysaccharide (Endotoxin) der Gram-negativen Bakterien, Peptidoglycane, Teichonsäuren und Lipoteichonsäuren der Gram-positiven Bakterien, Mannane der Hefe, Lipoglycane bei *Mycobacteria tuberculosis* und Oberflächenproteine von Viren. Die Oberflächenmuster dieser Marker werden durch bestimmte Rezeptoren und Moleküle („Pattern recognition receptors“) selektiv erkannt. Die Gesamtheit dieser im Genom codierten Rezeptoren wird auf etwa 100 geschätzt. Sie werden insbesondere in Monocyten und Makrophagen, in dendritischen und B-Zellen exprimiert, wurden aber auch in anderen Zellen nachgewiesen, die üblicherweise nicht mit der Infektabwehr in Verbindung gebracht werden. Nach funktionellen Kriterien klassifiziert werden Sekretionsmoleküle (Mannan-Bindungs-Lectin, Surfactant-Proteine), Endocytose-Moleküle (Mannoserezeptor, Scavenger-Rezeptor: Bedeutung für Phagocytose) und signalvermittelnde Moleküle (in der Membran verschiedener Entzündungs- und somatischer Zellen gelegen; nach Erkennung des Pathogens erfolgt die Expression verschiedener Akut-Phase-Reaktionsprodukte einschließlich inflammatorischer Cytokine, wie Interleukin 1, Interleukin 6 und TNF- α ; Beeinflussung der Antigenpräsentation zu immunkompetenten Zellen). Mit der vor kurzem gelungenen Isolierung und Charakterisierung des β -Glucan-Rezeptors von Mensch und Maus (Brown u. Gordon 2001; Willment et al. 2001) eröffnen sich Wege zur Aufklärung der Signalübertragung bei den immunmodulierenden und tumorwachstumshemmenden Wirkungen der in Zellwänden von Hefen, Pilzen, Bakterien und Pflanzen vorkommenden $(1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 6)$ - β -D-Glucane. Das angeborene Immunsystem schützt Neugeborene, die noch über keine eigene adaptive Immunabwehr verfügen vor Infektionen. Bei erwachsenen Tieren und beim Menschen wehrt es akute Infektionen auf Grund seiner sofortigen Verfügbarkeit ab und leitet die weiteren zur spezifischen Immunabwehr führenden Schritte ein. Durch Verfütterung von gereinigten $(1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 6)$ - β -D-glucan-haltigen Produkten aus Bäckerhefe lassen sich Aufzuchtverluste in der Tierhaltung verringern und bessere Wachstumsraten und Leistungen (z. B. Legeleistungen bei Hennen) erreichen (Fleischer et al. 2000; Fleischer et al. 2001).

Das *spezifische Immunsystem* besteht ebenfalls aus zellulären und humoralen Funktionsträgern. Immunreaktionen sind gegen das körperfremde Material gerichtet, welches ihre Bildung ausgelöst hat. Die zellulären Bestandteile sind T- und B-Lymphozyten und die Gedächtniszellen (Memory cells), humorale

Bestandteile sind die Antikörper. T- und B-Lymphozyten leiten sich von Stammzellen im Knochenmark ab. Pro Minute werden etwa 1 Million gebildet, pro Tag demnach etwa 1,5 Milliarden. Die Reifung zu den immunkompetenten T-Lymphozyten vollzieht sich im Thymus (Kappler et al. 1987). Dort vermehren sie sich intensiv und stattdessen ihre Membran mit Ig-ähnlichen Rezeptoren (T-Zell-Rezeptor) unter Kontrolle regulierender Peptide (u. a. Thymosin) aus. Nur 10 % verlassen den Thymus, der Rest geht zugrunde. Während der frühen Schwangerschaft setzt dieser Reifungsprozess ein und hält nach der Geburt noch einige Zeit an. In Gegenwart der Antigene bilden sich die folgenden 4 Typen von Zellen (*Effektorzellen*) aus:

1. T_H -Zellen (*Helfer-Zellen*): Diese unterstützen die B-Zellen bei der Antikörpersynthese.
2. T_S -Zellen (*Suppressorzellen*): Sie bremsen humorale und zellvermittelte Immunantworten.
3. T-Killer-Zellen (nicht zu verwechseln mit NK-Zellen): Mit ihren antikörperähnlichen Rezeptoren lagern sie sich an körperfremde Zellen an und töten sie durch teilweise Schädigung ihrer Zellmembran. Es schließt sich deren Phagozytose an. Sie eliminieren Bakterien, Pilze und andere Fremdzellen (auch transplantierte Zellen und Organe) sowie entartete körpereigene Zellen (Tumorzellen).
4. T_L -Zellen (*T-Lymphokin-Zellen*): Diese Zellen sind für zellvermittelte Hypersensitivitätsreaktionen bestimmter Individuen verantwortlich, die nach erneutem Antigenkontakt erst nach Stunden oder Tagen auftreten (verzögerter Typ). Sie sondern Lymphokine mit unterschiedlichen Wirkrichtungen ab, die Entzündungen auslösen und Ekzeme bilden. Dazu gehören solche, die erstens die Blutgefäßpermeabilität erhöhen, die zweitens chemotaktisch Makrophagen zu der Stelle des eingedrungenen oder anhaftenden Antigens locken (chemotaktischer Faktor), die drittens die Makrophagen vor Ort halten (Migrations-Inhibitorischer Faktor, MIF), die die Phagozytoseaktivität durch forcierte Makrophagenproliferation steigern (mitotischer Faktor), die schließlich Zellen unspezifisch abtöten (lymphotoxischer Faktor, Lymphotoxin) und die für Ekzeme typischen Zellnekrosen verursachen. Hierzu zählen die Allergien der Haut nach häufigen Kontakten mit Chemikalien, Metallverbindungen, Lebensmitteln oder bei chronischen Erkrankungen (z. B. Mantoux-Reaktion auf Tuberculin). Die oft niedermolekularen Auslöser sind eigentlich keine Antigene. Sie binden aber an Hautproteine und werden so zum Hapten. Davon zu unterscheiden sind humorale, durch an Mastzellen haftende Blutserumantikörper der IgE-Klasse in der Regel rasch hervorgerufene Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ I (anaphylaktische Reaktion auf Graspollen, Hausstaub, Tierhaare, allergisches Asthma). Nach erneutem Antigenkontakt degranulieren die Mastzellen und setzen Histamin und Serotonin frei (s. Abschn. 3.4.3.5 und Abschn. 5.3).

Die B-Lymphozyten reifen bei Vögeln, bei denen dieses Phänomen zuerst aufgeklärt werden konnte, in einem Organ des Enddarms – der Bursa fabricius – heran. Bei den Säugern übernimmt diese Aufgabe vermutlich das Knochenmark selbst, auch sekundäre Lymphorgane (Milz, Lymphknoten, Peyer'sche Plaques des Darms, Tonsillen, Wurmfortsatz) werden diskutiert. Gelegentlich wird dieser Vorgang auch bei diesen Tieren als Bursa-Prozess und sein Ort als Bursa-Äquivalente bezeichnet. B-Lymphozyten werden während des ganzen Lebens im Knochenmark gebildet. In Vorläuferzellen erfolgt das Rearrangement der Gene der schweren und später der leichten Ketten der Igs. An der Oberflächenmembran wird das typische Rezeptoren- und Ig-Muster ausgebildet. Schließlich profilieren sie sich unter dem Einfluss der von T-Zellen abgegebenen Cytokine (Il-2, Il-4, Interferon- γ) zu Plasmazellen. Diese sind die Produzenten der Antikörper. Ein kleiner Teil der Zellen verharrt als Gedächtniszellen und produziert keine Igs.

Die Frage, wie die Vielfalt und hohe (nicht absolute) Spezifität der Antikörper (Alzari et al. 1988; Honjo u. Habu 1985; Milstein 1985) zustande kommt, hat Generationen von Forschern beschäftigt. Ein Vergleich mit der Passfähigkeit zwischen Enzym und Substrat mag nahe liegen, allerdings gibt es einen fundamentalen Unterschied: Enzyme haben sich evolutionär über lange Zeiträume entwickeln können, Antikörper erscheinen innerhalb weniger Tage im Blut nach Auseinandersetzung mit dem Antigen. Außerdem werden Antikörper auch gegen chemisch synthetisierte Verbindungen erzeugt, die es auf der Erde nie gab. Linus Pauling versuchte 1940 eine Erklärung mit der Annahme, dass das Antigen als Schablone (template) bestimmte hochvariable Bereiche der Antikörperproteinkette in eine zu ihm passende Konformation zwingt (Instructive theory). Diese Vorstellung schließt die Bildung spezifischer Antikörper in Abwesenheit von Antigenen aus. Außerdem müsste durch Zugabe denaturierender Agenzien die spezifische Bindungsfähigkeit aufgehoben werden und nach Entfernung des Denaturierungsmittels dürfte sich bei abwesendem Antigen die spezifische Bindung nicht mehr einstellen. Entsprechende Denaturierungs-Renaturierungsexperimente zeigten die Reversibilität der spezifischen Antigenbindung. Die Spezifität eines Antikörpers verbirgt sich in der Aminosäuresequenz seiner Peptidkette, die die Passfähigkeit zum Antigen determiniert und nicht in der unterschiedlichen Faltung gleicher Peptidketten. Später ließ sich ferner nachweisen, dass Plasmazellen in großen Mengen Antikörper in Abwesenheit von Antigenen synthetisieren.

Burnet und Jerne postulierten in den 1950er-Jahren das Modell eines Antikörpers mit einem spezifischen Bindungsort für „sein“ Antigen, mit dem das Immunsystem vorher nie in Kontakt gekommen war. Einem Antigen kommt nach dieser Auffassung lediglich die Aufgabe zu, die Menge des zu ihm passenden Antikörpers zu beeinflussen, aber nicht ihm seine Aminosäuresequenz und dreidimensionale Struktur zu oktroyieren (Selective theory). Nach dieser

Vorstellung sind zwei theoretische Möglichkeiten denkbar: 1. Die Keimbahntheorie: Sie nimmt an, dass in der DNA die Sequenzen für alle nur denkbaren Antikörper gespeichert sind und deshalb auch vererbt werden. Dazu eine einfache Überlegung: Das fertige Ig-Protein enthält zwei identische schwere und zwei identische leichte Ketten. Jede Kette enthält variable und konstante Bereiche. Die variablen Regionen umfassen bei der L-Kette etwa die Hälfte, bei der H-Kette etwa ein Drittel des Polypeptidstranges. Das sind jeweils etwa 100 Aminosäuren. Durch Variation der 100 Positionen mit 20 proteinogenen Aminosäuren ergeben sich 20^{100} unterschiedliche Primärstrukturen (also 10^{130} Variationen). Da die Antigenbindungsstelle gemeinsam von L- und H-Kette gebildet wird, ergibt das theoretisch 10^{260} verschiedene Antikörper – ein aussichtsloses Unterfangen, ein derartiges Informationsuniversum zu speichern. 2. Die somatische Theorie (Tonegawa 1983): Konstante und variable Regionen (C- und V-Regionen) werden durch unterschiedliche Gene codiert. Die Transkripte dieser Gene werden gespleißt (aus den Prä-mRNA-Strängen herausgeschnitten, die Introns entfernt und die Exons unterschiedlich rekombiniert) und die für V- und C-Regionen codierenden Abschnitte zu einer einzigen mRNA zusammengefügt (Young 1996).

Heute kennt man zwei Mechanismen dieses somatischen Modells: somatische Rekombination und somatische Mutation. Die somatische Rekombination lässt sich wie folgt beschreiben: Beim Menschen sind es drei Genfamilien, die auf den Chromosomen 2, 14 und 22 lokalisiert sind. Schätzungen bei der Maus ergeben für die schweren Ketten etwa 1000 Antikörpergene in der Keimbahn, für die leichte κ -Kette 100–300 und für die leichte λ -Kette etwa 10 (Zubay 1987). V- (Variable), D- (Diversity) und J-Gene (Joining) codieren für die Domäne der variablen Region und die C-Gene (Constant) für die drei Domänen der konstanten Region der schweren Kette. Durch Excision zweier zwischenliegender Introns und Verknüpfung der V-, D- und J-Gene wird die für jede einzelne B-Zelle typische variable Region des von ihr produzierten Antikörpers festgelegt. Diese Exons und die C-Region werden zu einer mRNA geknüpft, mit deren Hilfe die schwere Kette des Antikörpers an den Ribosomen synthetisiert wird. Im endoplasmatischen Retikulum wird der Antikörper glycosyliert (zu 3 % bei IgG, zu 8 % bei IgA und zu 12–13 % bei IgD, IgE und IgM). Die Synthese der leichten Kette erfolgt nach dem gleichen Prinzip, es werden allerdings nur Exons der V- und J-Region verwendet. Die somatische Rekombination wird durch somatische Mutationen ergänzt. Es ist aus sterischen Gründen anzunehmen, dass nur bestimmte, aus wenigen Aminosäuren bestehende und an der Oberfläche gelegene Schleifen der vier Ketten die Region bilden, an die das Antigen gebunden wird. Dort hat man große Variationen in der Aminosäuresequenz gefunden. Sie werden als hypervariable Sequenzen oder als CDR (Complementarity-determining region) bezeichnet. Die leichte κ -Kette des Menschen besteht aus 108 Aminosäuren. Die NH_2 -terminalen

Aminosäuren 1–95 werden vom V-Gen codiert, die folgenden 13 Aminosäuren vom J-Gen. V- und J-Gen liegen einige Tausend Basenpaare voneinander getrennt auf dem gleichen DNA-Strang. Sie enthalten jeweils zueinander komplementäre Palindromsequenzen. Die Annäherung dieser Palindrome wird dadurch möglich, dass sich der dazwischen liegende DNA-Strangabschnitt zu einer Schleife ausweitet, an deren Basis die Palindrome einander gegenüber zu liegen kommen. Die Paarung von 300 V-Sequenzen mit 10 J-Sequenzen ergibt 300 verschiedene leichte κ -Ketten. Die höchste Variabilität hat man an der Position 96 gefunden, wo V- und J-Sequenz miteinander verbunden werden. Die Variabilität wird mit der Entstehung unterschiedlicher Überkreuzungspunkte bei der Rekombination von V- und J-Segment erklärt. Gelegentlich können auch mehrere Basen entfernt werden. Durch Verschiebung des Rasters ergeben sich neue Triplet-Kombinationen und damit andersartige Aminosäuresequenzen im hypervariablen Teil (Mutationen). Sie werden nicht vererbt, denn die ursprüngliche J-Sequenz wird davon nicht betroffen. Man schätzt, dass sich durch somatische Rekombination und Mutation der Igs etwa eine Million Antikörper mit unterschiedlichen antigenen Spezifitäten (Idiotypen) ergeben.

Unter dem Einfluss von Cytokinen vermehrt sich bei entzündlichen Erkrankungen die für das auslösende Antigen spezifische B-Zelle klonal und bildet den spezifischen Antikörper in großen Mengen (Klonselektionstheorie nach Burnet; Ada u. Nossal 1987; Rajewski 1996). Diese Theorie geht davon aus, dass jede B-Zelle die genetische Information für einen bestimmten Antikörper besitzt. Auf der Plasmamembran ist der zugehörige Antikörper fixiert. Trifft nun das passende Antigen auf diesen Antikörper, dann wird diese Zelle sich rasch vermehren. Sie wird zum Urahn einer großen Anzahl identischer Zellen (Klon), die alle den gleichen Antikörper synthetisieren. Nach einigen Tagen sind zuerst spezifische Antikörper der Klasse IgM nachweisbar, später erfolgt die Umschaltung (Switching) zur IgG-Klasse (Esser u. Radbruch 1990). Der Höhepunkt der IgG-Bildung wird nach etwa 10–14 Tagen erreicht, nach einigen Wochen beginnt die IgG-Konzentration im Blut wieder abzufallen. Die Differenzierung findet in den Lymphknoten statt. Die Gedächtniszellen tragen im Unterschied zu den Plasmazellen Ig-Moleküle auf ihrer Oberfläche und zirkulieren im Blut. Ein späteres erneutes Zusammentreffen zwischen Gedächtniszelle und Antigen aktiviert diese Zelle und beschleunigt die Antikörperbildung. Diese Antikörper gehören dann vorwiegend zur IgG-Klasse, die sich durch eine hohe Affinität zum Antigen auszeichnet.

Immunzellen können nach den auf ihrer Oberfläche vorhandenen Molekülen Subpopulationen zugewiesen werden. Dafür hat sich eine standardisierte Nomenklatur beginnend mit „CD“ und gefolgt von einer Zahl eingebürgert. CD steht für „Cluster of Differentiation“, weil die Oberflächenmoleküle experimentell durch Cluster monoklonaler Antikörper voneinander abgegrenzt

wurden. Bei Mensch und Maus hat man jeweils mehr als 150 solcher Marker identifizieren können. Helfer-Zellen (T_H) besitzen CD4 und Suppressorzellen (T_S) und cytotoxische T-Zellen CD8. Mit CD4 erkennen Helfer-Zellen das MHC-Klasse-II-Molekül auf der Oberfläche antigenpräsentierender Zellen. CD8 reagiert mit dem MHC-Klasse-I-Molekül auf der Oberfläche der Zielzelle.

3.4.3

Lokale Immunität

Als lokale Immunität wird ein spezifischer Schutz aufgefasst, der bestimmte Körperareale betrifft. Dazu gehören die lokalen Immunsysteme der äußeren Haut und der Schleimhäute des Nasen-Rachenraums, der Lunge, der harnableitenden und Genitalorgane, der laktierenden Mamma und des Magen-Darm-Trakts (Roitt et al. 1987; Ritzerfeld 1988; Stokes u. Bourne 1989). Die grundsätzlichen Mechanismen der beiden Immunsysteme sind gleich. Beträchtliche Unterschiede bestehen in der Qualität, Bildung, Effizienz und zeitlichen Dynamik. Die intakte Haut mit ihrer verhornten Keratinschicht gewährt einen weitreichenden Schutz. Die Schleimhäute müssen eine gute Durchlässigkeit für den Austausch gelöster und korpuskulärer Stoffe (Per-sorption) garantieren, was aber mit einer hohen Gefährdung durch pathogene Mikroorganismen und Toxine einhergeht. Das gastrointestinale Immunsystem nimmt eine Sonderstellung ein. Es ist nicht nur das größte Immunorgan, sondern hat eine herausgehobene Bedeutung durch die ständige Kooperation mit der normalen Mikrobenflora und der Auseinandersetzung mit gesundheitsgefährdenden Erregern.

Bis zur Mitte des vorigen Jahrhunderts war das Blut als Quelle aller in den Schleimhautsekreten gefundenen Antikörper anerkannt. Erst Ende der 1940er-Jahre wurden Burrows und Haven gewahr, dass der Infektionsschutz gegen Asiatische Cholera mit dem Antikörpergehalt im Stuhl aber nicht mit dem des Blutes korrelierte. Gegen Ende der 1950er-Jahre isolierten Heremans, Heremans und Schultze aus menschlichen Blutseren das β_{2A} -Globulin, das unter dem Namen IgA als wichtigstes sekretorisches Ig der Schleimhäute bekannt wurde. Waldmann und Mitarbeiter immunisierten 1972 Mäuse nach oraler Verabreichung abgetöteter Typhuserreger und erbrachten damit den endgültigen Beweis für die Existenz eines aktiven lokalen Immunsystems. Einen Hinweis auf die engen Verflechtungen zwischen dem lokalen und dem systemischen Immunsystem ergaben Experimente, in denen lokale B-Vorläuferzellen durch Antigenzugabe stimuliert wurden und nach Passage durch den Ductus thoracicus in der Blutbahn nachgewiesen werden konnten.

Die Darmmucosa verfügt mit dem GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue) über alle Komponenten zur Auslösung einer Immunreaktion, ebenso das