

Grundlagen der Infektabwehr

Angeborene Immunität „innate immunity“

zelluläre



Phagozyten

- Neutrophile Granulozyten
- Makrophagen
- Dendritische Zellen



Abtötung von Erregern
Entzündungsmediatoren
Antigenen-Präsentation

humorale



Komplementsystem



Lyse von Erregern

Erworbene Immunität „aquired immunity“

zelluläre



T-Zellen

- CD4+ T-Zellen
- CD8+ T-Zellen



Aktivieren anderer Immunzellen
Abtöten infizierter Zellen
Gedächtniszellen

humorale



B-Zellen



Antikörperbildung
Opsonisierung
Gedächtniszellen

Grundlagen der Infektabwehr

Angeborenes Immunsystem

- Wichtig in der **frühen Phase** einer Infektion („erste Verteidigungslinie“)
- es kann nur eine **begrenzte Anzahl von Antigenen erkannt** werden
- Überbrückt bis adaptive Immunreaktionen greifen
- **Steuerung der adaptiven Immunantwort**

Erworbenes Immunsystem

- Greift erst nach einigen Tagen (**spätere Phase** der Infektion)
- Wird durch Antigen-präsentierende Zellen aktiviert
- großes, nahezu **unbegrenztes Repertoire an Antigenrezeptoren**
- Ausbildung von **Gedächtniszellen**

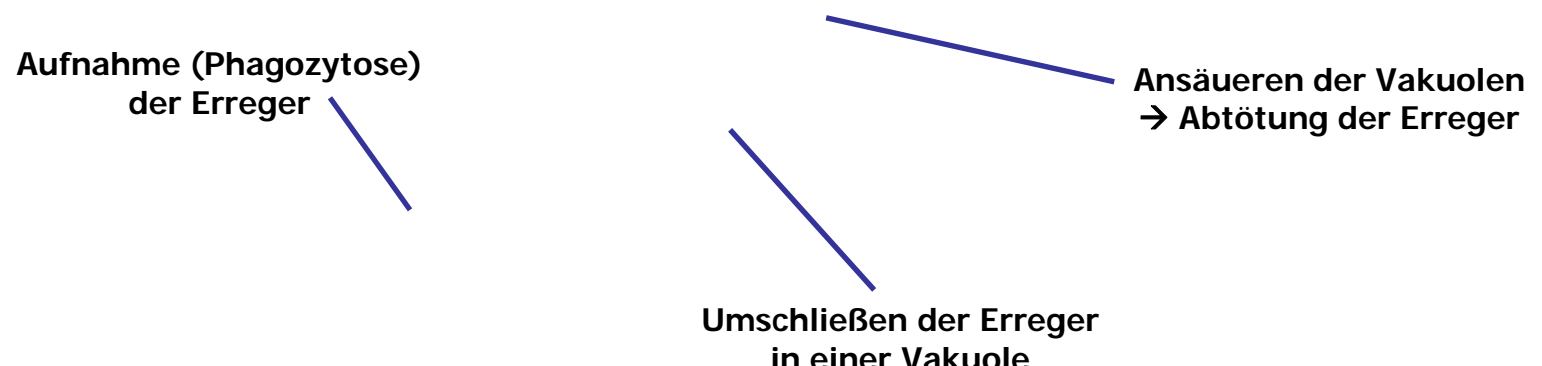
Grundlagen der Infektabwehr

Professionelle Phagozyten

Monozyten / Makrophagen („Fresszellen“)

Phagozytose → „Fressvorgang“

Aufnahme (Phagozytose)
der Erreger



Umschließen der Erreger
in einer Vakuole

Ansäuern der Vakuolen
→ Abtötung der Erreger

Grundlagen der Infektabwehr

Professionelle Phagozyten

Neutrophile Granulozyten

- zirkulieren im Blut
- werden durch chemotaktische Signale zu eindringenden Erregern gelockt
- phagozytieren und zerstören aufgenommene Erreger (**intrazelluläres** Killing)
- können auch **extrazelluläre** Erreger durch das Auswerfen von „Fangnetzen“ zerstören

Neutrophil extracellular traps

Grundlagen der Infektabwehr

B-Zellen

B-Zellen → reifen im Knochenmark („bone marrow“)

Funktionen von B-Zellen

- Erkennen von zahlreichen Antigenen möglich ($\sim 10^6$)
- Binden von Antigenen an den B-Zell-Rezeptor
- Bildung von Antikörpern
- Fungieren als Antigen-präsentierende Zellen für T-Zellen
- Ausbilden von Gedächtniszellen

B-Gedächtniszelle

B-Zell-Rezeptor

Grundlagen der Infektabwehr

Antikörper (Immunglobuline)

- Konstante Region (**Fc**-Fragment)

Fc = constant fragment

- Variable Region (**Fab**-Fragment)
→ Antigen-bindende Seite

Fab = fragment of antigen binding

Fab —————

Fc —————

Antigene

→ Substanzen, die durch das Immunsystem erkannt werden

z. B.: LPS, Flagellin, virale Hüllproteine,
virale Nukleinsäuren etc.

**Aufbau eines Antikörpers
(Monomer)**

Antigen – Antikörper-Reaktion

Grundlagen der Infektabwehr

Antikörperklassen

IgM

- Pentamer
- wird **früh nach Infektion** gebildet

IgG

- Monomer
- wird erst **Wochen nach Infektion** gebildet

IgA

- Wird als Dimer sezerniert
- kommt vor allem **auf Schleimhautoberflächen** vor

IgE

- Monomer
- spielt vor allem bei allergischen Reaktionen und der Abwehr von Parasiten eine Rolle

Familie der Immunglobuline

Zeitlicher Verlauf der IgM und IgG-Bildung

Grundlagen der Infektabwehr

Antikörper-vermittelte Mechanismen

Ak vermitteln
Aufnahme in
Makrophagen
→ Abtötung



Zelllyse



Grundlagen der Infektabwehr

Antikörper-Produktion von B-Zellen



Grundlagen der Infektabwehr

B-Zell-Gedächtnis

Primäre und sekundäre Immunantwort

Primäre Immunantwort:

- B-Zellen haben Erstkontakt mit „ihrem“ Antigen
- Es dauert einige Zeit (Tage/Wochen), bis die Antikörperproduktion in Gang kommt
- Neben den Plasmazellen bilden sich sog. „Gedächtniszellen“ aus



Sekundäre Immunantwort:

- Gedächtniszellen haben Kontakt mit „ihrem“ Antigen
- Es kommt zu wesentlich schnelleren Differenzierung zu Plasmazellen, die die entsprechenden Antikörper produzieren
- Wesentlich schnellere Antwort auf das Antigen als bei der primären Immunantwort

Grundlagen der Infektabwehr

B-Zellen → kleiner Cartoon als Merkhilfe

Grundlagen der Infektabwehr

T-Zellimmunität

T-Zellen

→ zentrale Schaltstelle der erworbenen Immunabwehr

- Bildung im Knochenmark
- Reifung im Thymus

T-Zellen vermitteln keine löslichen („humorale“) Substanzen, sondern die Effekte sind an das **Vorhandensein der Zellen selbst** gekoppelt

→ zelluläre Antwort

Grundlagen der Infektabwehr

Helfer-T-Zellen

CD4+ T-Zellen

TH1-Helferzellen

- Verstärken zelluläre Abwehrmechanismen
- Aktivieren Makrophagen

TH2-Helferzellen

- Verstärken humorale Abwehrmechanismen
- Regen B-Zellen zur Antikörper-Produktion an

Zytotoxische T-Zellen

CD8+ T-Zellen

Können infizierte Zellen und Tumorzellen direkt abtöten

Grundlagen der Infektabwehr

T-Zell-Gedächtnis

Die primäre Infektion mit einem Pathogen führt zu einer klonalen Vermehrung Pathogen-spezifischer CD8⁺ T-Zellen sowie von T-Gedächtniszellen innerhalb einiger Wochen

Wird der Organismus nach einigen Jahren mit dem gleichen Pathogen konfrontiert, können T-Gedächtniszellen eine schnelle und effiziente Immunreaktion auslösen

→ Effiziente Kontrolle einer erneuten Infektion

→ **Vakzinierungsstrategien** beruhen auf dem **B- und T-Zell-Gedächtnis!**

Prävention von Infektionskrankheiten

Vakzinierung

- Historisches
- Immunisierungsstrategien

Nosokomiale Infektionen

Geschichte der Vakzinierung

Steckbrief der Pockenviren:

Virus

Variolavirus

variola major → schweres Krankheitsbild

variola minor → milderes Krankheitsbild

Eigenschaften

behülltes Virus

besitzt doppelsträngige DNA (codiert für ca. 200 Gene)

220 x 450 nm (sehr großes Virus!)

Geschichte der Vakzinierung

Steckbrief der Pockenerkrankung:

Epidemiologie	seit 1977 in Somalia nicht mehr aufgetreten von der WHO im Jahre 1980 als ausgerottet erklärt
Übertragung	Tröpfcheninfektion, kontaminierte Gegenstände Höhepunkt der Virusausscheidung kurz nach Eruption der Pockenvesikel
Pathogenese	Replikation des Virus vermutlich in Mukosa der Mundhöhle / Respirationstrakt
Klinik	hohes Fieber typische Pockenläsionen (Pusteln), die sich von der Mundhöhle (Eintrittspforte!) über den ganzen Körper ausbreiten
Mortalität	< 10% bei diskreter Pustelbildung 75% bei konfluenter Pustelbildung

Geschichte der Vakzinierung

Bauernregel aus dem Mittelalter

„Wer die harmlosen Kuhpocken durchgemacht hat, erkrankt nicht mehr an den Blattern [Pocken]“

Variolation im Mittelalter

„Schutzimpfung“ gegen Pocken mit Krustenmaterial

(lat. variola major = Pocken)

- Erster Bericht stammt aus der chinesischen Literatur um 1000
- Anfang des 18. Jh. wurde die Variolation aus dem osmanischen Reich nach England eingeführt

Geschichte der Vakzinierung

Edward Jenner

- ... applizierte 1796 einem Jungen Pustelmaterial von einer an den Kuhpocken erkrankten Magd
- ... nach Ausheilen der leichten Impferkrankung wurde der Junge mit den Wildtyp-Pocken infiziert – und erkrankte nicht

Der Begriff Vakzinierung stammt aus dem Lat.: vacca = Kuh

Warum impfen?

Individuenschutz

- einzelne Personen können an einer Infektionskrankheit nicht mehr erkranken
- einzelne Personen können nicht mehr als (Über) Träger fungieren

Kollektivschutz

- Nicht-geimpfte Personen profitieren von dem geimpften Umfeld
 - Einige Teile der Bevölkerung können nicht geimpft werden
 - Leukämie-Patienten
 - AIDS-Patienten
 - ...

Immunisierungsstrategien

Passive Immunisierung

Injektion von Gammaglobulin (Antikörpern), die von Spendern gewonnen wurden und v.a. der Klasse IgG angehören

Vorteile

- Schneller Schutz
- kann auch bei nicht-immun kompetenten Patienten angewandt werden

Nachteile

- Schutz hält nur kurze Zeit an
- Komplikationsrate

Indikation

Nach akuter Exposition (z. B. zur Prävention von Tetanus, Tollwut, Hepatitis)

Immunisierungsstrategien

Aktive Immunisierung

Verabreichung von Bestandteilen des Erregers (attenuierte oder tote Erreger, bzw. immunogene Erregerbestandteile)

Vorteile

- langanhaltender Schutz
- deutlich weniger Komplikationsraten als bei passiver Immunisierung

Nachteile

- Schutz wird erst vollständig nach einigen Tagen/Wochen aufgebaut
- bei immunsupprimierten kann evt. kein ausreichender Schutz aufgebaut werden

Indikation

Nach den geltenden Richtlinien als Präventivmaßnahme bei endemischen oder epidemischen Infektionen

Immunisierungsstrategien

Lebendimpfstoffe (vermehrungsfähige Erreger)

Vorteil eine natürliche Infektion wird imitiert → oft lang anhaltender Schutz
insbesondere T-Zell-abhängige Immunität wird stark ausgeprägt

Nachteil Risiko ist höher als bei Totimpfstoffen
→ gelegentlich treten starke Impfreaktionen auf

Grundsätzlich aktuell empfohlene Lebendimpfungen

- Mumps
- Masern
- Röteln
- Varizellen

Bei besonderer Indikation:

- Cholera
- BCG-Impfstoff (Tuberkulose)

Immunisierungsstrategien

Totimpfstoffe (nicht vermehrungsfähige Erreger)

Vorteil weniger Nebenwirkungen und Impfreaktionen als bei Lebendimpfstoffen

Nachteil oft nur schwach immunogen, ggf. Zusatz von Adjuvanzen nötig

Adjuvanzen

- Aluminiumsalze (Al-Hydroxid, Al-Phosphat)
→ Präzipitation mit dem Antigen (**Adsorbatimpfstoff**)
Wirkungsweise: nicht genau bekannt, wahrscheinlich werden durch einen lokal ausgelösten Entzündungsprozess Entzündungszellen an den Ort der Injektion geführt
- Kopplung von Kapselbestandteilen an Proteine (**Konjugatimpfstoff**)
Immunogenität wird stark erhöht (T-Zell-abhängige Immunreaktion, IgG-Bildung)

Immunisierungsstrategien

Totimpfstoffe: Polysaccharidimpfstoff

Beispiel

- Pneumokokken
- Meningokokken
- Haemophilus influenzae Typ b

Prinzip

- Immunität wird gegen die Kapsel gerichtet, einen wichtigen Virulenzfaktor
- Die schwach immunogenen Polysaccharide werden an Trägermoleküle gekoppelt (z. B. veränderte nichttoxische Diphtherieproteine)

Immunisierungsstrategien

Totimpfstoffe: Toxoide

Beispiel

- Tetanus
- Diphtherie

Prinzip

- Nur die immunogenen Eigenschaften des Toxins sind erhalten
- Keine toxischen Eigenschaften des Toxins mehr vorhanden

MERKE

Diese Impfung richtet sich nur gegen das Toxin, nicht gegen die Erreger selbst!!

Immunisierungsstrategien

Totimpfstoffe: inaktivierte ganze Erreger

Beispiele

- Hepatitis A
- Tollwut
- Pertussis

Erregerbestandteile

HBsAg → Oberflächenantigen bei Hepatitis B Impfung

Immunisierungsstrategien

Immunisierungsschema

Grundimmunisierung

Umfasst die ersten Impfungen, die zum Aufbau eines stabilen Impfschutzes notwendig sind

Auffrischimpfung/Boosterung

Umfasst Impfungen, die zur Wiederherstellung bzw. Erhaltung des Impfschutzes nach einer Grundimmunisierung

