

J - Immunpathologie

111. Wie werden die Überempfindlichkeitsreaktionen (Hypersensitivitätsreaktionen = HSR) eingeteilt, welcher Patomechanismus steckt hinter dem Typ 1. HSR und für welche Krankheitsbilder ist er charakteristisch?

- Typ I. HRS (Anaphylaxie)
- Typ II., Antikörper-vermittelte HSR
- Typ III., Immunkomplex-vermittelte HSR
- Typ IV. T-Zell vermittelte HSR
 - IV.a. CD4+ Antigen spezifische T-Zell vermittelte späte HSR ('delayed-type hypersensitivity (DTH),
 - IV.b. CD8+ Antigen spezifische zytotoxische T-Zell vermittelte HSR.
- Der Typ I. HSR. Wird durch IgE vermittelt, der auf ein spezifisches Antigen (Allergen) gebildet wird. (Bild 1.). Die IgE Produktion wird durch die T_H2-Zellen, die aus den T_H Zellen entstehen, durch die Einwirkung von IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13 stimuliert. Darüber hinaus wird auch IL-3, das die eosinophilen Granulozyten stimuliert, gebildet. Diese bilden dann das major basische Protein (MBP), das die Epithelien der Schleimhaut schädigt und das eosinophile chemotaktische Protei. Die IgE-Moleküle, die während der ersten Exposition entstehen, binden sich mittels Fc-Rezeptoren an die Oberfläche der Mastzellen und der Basophilen. Eine Reexposition mit dem Allergen führt zu Kreuzbindungen der gebundenen IgE_Moleküle und dadurch zur Degranulation bzw Aktivierung der mastzellen und basophilen Granulozyten. Die Degranulation führt zur Freisetzung der primären Mediatoren (Histamin, Heparin, Proteazen, eosinophilen bzw. neutrophilen chemotaktischen Faktoren /ECF bzw. NCF/). Es erfolgt durch eine Stimulation über den Arachidonsäure-pathway die Bildung von sekundären Mediatoren (Leukotriene, Prostaglandine, Thrombocytan Aktivierungsfaktor / PAF/). Die primären Mediatoren sind verantwortlich für die frühe (5-30 Minuten nach der Exposition) die sekundären Mediatoren für die späte (2-24h nach Exposition) Auwirkungen. Wir unterscheiden eine systemische und eine lokale Anaphylaxie.
 - Die systemische Anaphylaxie ist ein hyperakuter Zustand, der durch Allergene (heterologe Proteine –Hormone, Enzyme oder Medikamente, z.B. Penicillin) hervorgerufen wird. Die symptome sind generalisierter Juckreiz, Urtikaria, erschwerte Atumng (Bronchokonstriktion), Heiserkeit (Glottisödem), Lungenödem und es kann ein lebensbedrohlicher allergischer Schock entstehen.
 - Die lokale Anaphlyxie (atopische Allergie) ist häufig, etwa 105 der Bevölkerung ist betroffen. In diese Gruppe gehören lokale Urtikaria, allergische Rhinitis–Konjunktivitis (Heuschnupfen), Asthma bronchiale.

112.Worauf basiert der Typ II. der HSR und welche sind die dazugehörigen Krankheitsbilder?

- Immunreaktion, die durch Antikörper hervorgerufen wird, die an den Zelloberflächen oder an der extrazellulären Matrix haften („humorale Zytotoxischereaktion“). Es gibt 3. Untertypen.
 - Komplement-vermittelte Form (Bild 1 ...). Die Ag-Ak-Reaktion bewirkt die Aktivierung der Komplementkaskade, wodurch der membranattackernde, porenbildende Komplex C₅₋₉ (MAC – membrane attack complex) der zur Zytolyse führt oder es entsteht C₁₄₂₃= C3b und eine CR3-vermittelte Phagozytose/Abtötung. Beispiele: Transfusionshämolyse, Erythroblastosis foetalis (rh-Inkompatibilität), autoimmune hämolytische Anämie, Immunthrombozytopenie (ITP), Agranulozytose, Pemphigus vulgaris.
 - AK-vermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC). Nach der Bindung der AK an den Fc-Rezeptoren der Zielzellen (körpereigene o. transplantierte Fremdzellen) werden NK-Zellen, Makrophagen, eosinophile und neutrophile Granulozyten angezogen und gebunden. Die Abtötung erfolgt mittels zytotoxischer Proteasen ohne Phagozytose. Dieser Mechanismus spielt bei der Liquidation von Protozoen, implantierten (graft-) Zellen, virusinfizierten Zellen (z.B. HBV) .
 - AK-bedingte Funktionsstörung. AK lagern sich auf Ag an, die eine Rezeptorfunktion haben und so hemmen oder stimulieren sie die Zelle, ohne sie zu töten, z.B. bei Myasthenia gravis: anti-acetylcholin-Rezeptor-AK, bei der Hyperthyreose (Morbus Basedow / Grave): anti-TSH-Rezeptor-AK.

113. Was sind die Charakteristika der Immunkomplex-vermittelten Typ III. HSR und welche deren wichtigsten Krankheitsbilder?

- Beim Typ III. HSR entstehen AK-AG-Komplexe = Immunkomplexe (IK) entweder im Blut und lagern sich später im Gewebe ab, oder es entstehen in situ (Auto)Antigen-IK, welche durch die Komplementaktivierung und daraus resultierende granulozytäre Entzündung (neutrophile Granulozyten, Makrophagen) das Gewebe schädigen. Häufig sind die kleinen Gefäßwände betroffen, was sich klinisch in der Niere (Glomerulus), in der Synovia, in der Haut, am Endokard (Herzklappen) und an den serösen Häuten manifestiert und zu Glomerulonephritis, Arthritis, Dermatitis, Endokarditis bzw. Serositis führt. Abhängig von der anatomischen Lokalisation kann die IK-Krankheit systemisch (akut o. chronisch) oder lokal (Arthus-Reaktion) sein..
- Die pathogenen Antigene können exogen sein, wie bei injizierten Fremdproteinen (z.B. Fremdserum), bei Mikroben (Bakterien, Viren, Protozoen), oder Medikamenten und Drogen (Quinidine, Heroin), oder aber endogen=auto-AG (nukleäre Antigene, Immunglobuline, Tumorantigene).
- Die Bildung von IK ist an und für sich nicht pathogen, denn es ist der physiologische Weg der Ag-Eliminierung. Wann diese IK abgeräumt (der physiologische Weg, kommt wesentlich häufiger vor) und wann es zur einer Ablagerung der IK (pathologischer Weg, passiert selten) ist noch nicht ganz geklärt, aber viele Faktoren beeinflussen diesen Prozess. Es scheint sicher, dass die Größe der IK und die Beschaffenheit der Gefäßwände ausschlaggebend sind. Die meisten Einsichten diesbezüglich hat die Untersuchung der 'akuten Serumkrankheit' gebracht.

114. Welche Formen hat die systemische IK-Krankheit, welche sind die pathogenetischen und die morphologischen Charakteristika?

- Die systemische IK-Krankheit hat eine akute und eine chronische Form.
- Die akute IK-Krankheit wird auch akute Serumkrankheit genannt (serum sickness), da die klassische Form bei Zufuhr von Fremdproteinen durch Serumtransfusion entstanden ist. Früher war sie durch Anwendung solcher Therapien häufig, heutzutage ist sie durch Anwendung von z.B. rekombinanten Technologien oder Hybrid/Maus-Mensch/-Immunglobulintherapien selten geworden. Ihre Pathogenese kann in 3 Phasen eingeteilt werden:
 - 1. Bildung von Immunkomplexen im Serum, dauert i.d.R. 1 Woche.
 - 2. Ablagerung von Immunkomplexen. Die IK-Elimination bzw. -deposition wird von mehreren Faktoren bestimmt:
 - Größe des IK. Bei Ag-Überschuss (einmalige, hochdosierte Exposition mit Fremdproteinen) entstehen kleine IK, die von dem monozyten-phagozyten System (MPS) erschwert abgeräumt werden. Größere IK, die bei einer chronischen Ag-Exposition entstehen, werden von dem MPS leichter abgeräumt.
 - Sättigung o. Fehlfunktion des MPS (z.B. bei Immunsuppression).
 - Ladung des IK (anionisch oder kationisch), die 3D-Struktur; die Valenz des Ag, ihre Affinität zu bestimmten Gewebekomponenten, die Avidität des AK.
 - Haemodynamische Faktoren. Die IK lagern sich mit größerer Wahrscheinlichkeit an Orten ab, wo aus dem Blut andere Flüssigkeiten filtriert werden (z.B. Urin, Synovialflüssigkeit), sprich an Filtrationsoberflächen und so sind neben der Gefäßwänden die Glomeruli und die Synovialhöhlen die häufigsten Zielorte.
 - 3. Akute Entzündungsreaktion (nach ca. 10 Tagen). Entsteht durch die Aktivierung des Komplements und der akuten Entzündungszellen (neutrophilen Granulozyten und Makrophagen), gepaart mit Thrombozytenaggregation.
 - C3b, Opsonierung, Phagozytose
 - C5b, chemotaktischer Faktor
 - C3a und C5a, Anaphylatoxine, Erhöhung der Permeabilität, Glattnuskelkontraktion
 - Zytolyse durch Bildung von MAC-Komplex
 - Bindung der Neutrophilen und der Makrophagen an den Fc-Rezeptor: Freisetzung von proinflammatorischen Stoffen und freien Radikalen
 - Thrombozytenaggregation an den IK: Aktivierung des Hageman (XII.) Faktors, Bildung von Mikrothromben.
 - Klinische Symptome: Fieber, Urtikaria, Arthralgie, Lymphadenomegalie, Proteinurie
 - Morphologie der akuten Serumkrankheit:
 - Fibrinoide Nekrose der Gefäßwände,

- Im Glomerulum lagern sich subepithelial granuläre IK ab (die kleinen IK passieren die Basalmembran).
- Chronische IK–Krankheit (chr. Serumkrankheit) entsteht bei wiederholter, prolongierter AG-Exposition. Typisch für die Autoimmunkrankheiten, z.B. SLE. Bei AK-Überschuss entstehen großen IK, die sich in der Niere subendothelial ablagern und eine membranöse, membranoproliferative Glomerulonephritis verursachen.

•

115. Was ist die Pathogenese der lokalen IK-Krankheit und ihre klinische Bedeutung?

- Die lokale IK-Krankheit wird Arthus-Reaktion genannt. Sie entsteht, wenn im Körper spezifische, präformierte AK vorhanden sind und es dann zu einer lokalen spezifischen AG-Exposition kommt. Es kommt zu einer lokalen Bildung von IK und deren Ablagerung in den Gefäßwänden, was zur Vaskulitis, Mikrothrombose und Nekrose führt.
 - Experimentell kann man es hervorrufen durch eine lokaler Injektion (Subkutis, Gelenkspalt) des Antigens, bei Personen, die früher immunisiert wurden (klassische Arthus-Reaktion)
 - Die Arthus-reaktion ist verantwortlich für die hyperakute Transplantatabstoßung (rejectio) (am häufigsten bei der Niere).

116. Welche sind die Ursachen der späten zellulären Immunantwort (Typ IV. HSR), ihr Pathomechanismus und die klinischen Krankheitsbilder?

- Alle Stoffe und Zustände, die eine chronische Entzündung vom Typ 3. (kryptische eigene Proteine/Lipide, Tumorzellen, inerte Stoffe, Fremdkörper, Sarkoidose (s. 88/3-4.) sowie Erreger, die eine chr. Entzündung vom Typ 4. hervorrufen können (niedrig virulente/toxische Mikroben, z.B. Mycobakterium tuberculosis / leprae, Treponema pallidum, Tenia sagitana, solium, Dirofilaria, Shistosoma, Toxoplasma gondii, Afipia felis, Cryptococcus; sprich eine Reihe von Bakterien, Protozoen, Pilzen). Durch die späte, celluläre HSR Typ IV. Entsteht eine granulomatöse / epithelioidzellige Entzündung. Es ist noch nicht ganz geklärt welchen Pathomechanismus inerte Stoffe und Fremdkörper aufweisen, aber, die Entstehung der Epithelioidzelle ist die Voraussetzung für eine Typ IV HSR.
- Bei der klassischen IV.a. HSR differenzieren sich die CD4+ Zellen, die über den MHC-II an Makrophagen haften, durch Einfluss von IL-12, welches von den Makrophagen produziert wird von T_{H0} Zellen zu T_{H1} Zellen. Diese proliferieren durch den Einfluss von IL-2 / IL-2-R Expression, und durch Bildung von IFN- γ führen sie zur Transformation der Makrophagen zu Epithelioidzellen und daurch zu einer granulomatösen Entzündung. Der Prototyp der IV.a. HSR ist die durch Mycobakterien verursachte Phänomen.
 - ◆ Blden sich bei der o.g. APC– T_{H0} Interaktion andere Zytokine, können auch T_{H17} Zellen entstehen die zur Bildung von viel IL-17 und damit zur Aktivierung von Granulozyten führen. Eine solche IV.a. HRS spielt eine Rolle bei der Kontaktdermatitis.

- Bei der der zytotoxischen CD8+ T-Zellen vermittelten HSR binden sich die CD8+-Zellen an die APC, die über die MHC-I-Moleküle die Fremdpeptide (Viren, Tumor, Allograft) präsentieren. Freigesetzt werden Perforin, das zur osmotischen Lyse, Granzym, das zur Proteolyse führt bzw. über FAS / FAS-L (CD95-CD95L) aktivierende Mechanismen wird die Zielzelle zerstört.

117. Was sind die Mechnismen der Transplantatabstoßung?

- Die T-Zellen des Empfängers erkennen die MHC-Antigene des Spenderorgans (die höchste Oberflächendichte zeigen die antigenpräsentierenden Zellen (APC). Dies kann direkt erfolgen: die Empfänger-T-Zellen erkennen die MHC Proteine der Spender-APC-Zellen; die CD8+ Zellen binden sich an die MHC-I (HLA-A,B,C) Moleküle und leiten eine zytotoxische Reaktion ein; die CD4+ Zellen binden an die MHC-II-Proteine (HLA-D) und transformieren sich zu T_{H1} oder T_{H2} Zellen und führen so zu einer späten zellulären (HRS 4.a. /DTH/) oder humoralen Immunantwort. Wir sprechen von einem indirekten Mechanismus, wenn die Empfänger-T-Zellen die allograft MHC Moleküle über die eigenen APC-Zellen erkennen.

118. Welche Formen hat die Abstoßung parenchymatöser Organe (Transplantatabsoßung)?

- Hyperakute Transplantatabstoßung. Entsteht wenn der Empfänger bereits eine frühere Immunisierung mit den Allograft-Antigenen erfahren hat (wiederholte Transplantation, frühere Thrombozyten-, Leukozyten, Bluttransfusion, Multiparae) Durch Komplement, ADCC und Arthus-Reaktion stirbt das Spenderorgan innerhalb von Minuten ab.
- Akute Transplantatabstoßung Entsteht innerhalb von Tagen/Wochen oder nach beendigung einer Immunsuppressionstherapie. Es kommt zu einer akuten zellulären Immunantwort duch interstitielle Infiltration mit Monozyten (Tubulitis in der Niere) bzw. zu einer humoralen Antwort in Frm von nekrotisierenden Vaskulitis und darauffolgenden Thrombosen.
- Chronische Transplantatabstoßung. Über Monate/Jahre entstehende Fehlfunktion des Spenderorgans, welche durch die progressive Intimafibrose und der konsekutiven Ischämie charakterisiert wird.

119. Wodurch kann man die Wahrscheinlichkeit einer Allograft-Abstoßung mindern?

- Möglichst maximale Spender-Empfänger HLA Überlappung.
- Immunsuppressive Therapie (Rapamycin, Azathioprin, Steroide).
- Anti-T-Zell-Antikörper
- Plasmapharese / Anti-B-Zell-Therapie.

120. Welche sind die Indikationen und Komplikationen der Stammzelltransplantation?

- Kann zur Therapie der Leukämien, anaplastischen Knochenmarksprozessen und primären Immundefizienzen oder in Folge von letalen Bestrahlung/Chemotherapie (Konditionierung) angewandt werden.
- Die Komplikationen können von den immunkompetenten Zellen sowohl der Spender- als auch der Empfängerseite hervorgerufen werden.
 - Die Empfänger-NK-Zellen oder auch die strahlungsresistenten T Zellen können eine Reaktion des Spender-Knochenmarks verursachen.
 - Graf-versus-host (GVH) Reaktion. Von den immunkompetenten Spender- CD8+ und CD4+ T Zellen vermittelte Reaktion gegen die nicht HLA-identischen Empfänger-Zellen.
 - ◆ Bei einer akuten GVH sind am häufigsten die Gallengangsepithelien (Ikterus), die Haut (desquamative Dermatitis) und das Gastrointestinaltrakt (blutige Diarrhö) betroffen.
 - ◆ Bei der chronischen GVH dominiert die Fibrose des Gastrointestinaltrakt und der Haut (ähnelt der autoimmunen systemischen Sklerose).

121. Welche Typen der primären Immundefektsyndrome sind bekannt, welche sind die Pathomechanismen und die charakteristischen Symptome?

- Die primären Immundefektsyndrome (Defektimmunopathien) sind in der Regel Erbkrankheiten, welche sich in der Regel im 6-24 Lebensmonat manifestieren, nachdem die von der Mutter vermittelte Immunität aufhört.
- X-gebundene Agammaglobulinämie (M. Bruton, (Knaben-)Agammaglobulinämie).
 - Mutation einer B-Zell Tyrosinkinase (BTK-Gen, Xq.21.2-22), die in der B-Zell-Rezeptor (BCR) vermittelten Signaltransduktion beteiligt ist; der BCR wird funktionslos.
 - Prä-B-Zellen finden sich in regulärer Zahl, aber es kommt zu keiner somatischen Hypermutation, es fehlen die reifen B-Zellen, im lymphatischen Gewebe die Keimzentren und damit die Immunglobulinproduktion (Ig).
 - Die zelluläre Immunität ist erhalten (T-Zell-System).
 - Charakteristisch sind rezidivierende sinonasale bakterielle Infektionen, *Gardia lamblia* und *Mycoplasma*-Infektionen; eine impfung-assoziierte paralytische Poliomyelitis sowie die Entstehung von Autoimmunerkrankheiten.
 - Mit Immunglobulin-Substitution können die Erkrankten das Erwachsenenalter erreichen.
- Gewöhnlich-variable Immundefizienz (CVID).
 - Kann angeboren oder erworben sein. B-Zellen und funktionsfähige BCR sind vorhanden, sie reagieren auf die Antigene mit Proliferation, aber die Differenzierung zur Plasmazellen bleibt aus. Die Ursache ist vermutlich ein fehlendes T-zell-Signal. Az ok feltehetően T-sejt szignál hiány. Es kommt zu einer folliculären Hyperplasie.
 - Charakteristisch ist eine Hypogammaglobulinämie aller Ig-Klassen. Die Symptome/Infektionen sind ähnlich wie bei der Bruton-Agammaglobulinämie, die

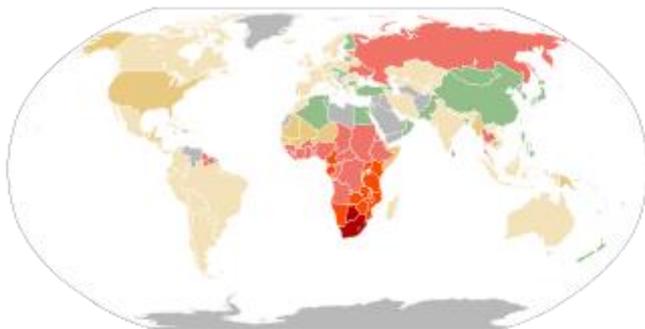
Anzahl an Autoimmunkrankheiten, an Lymphomen oder Magenkarzinomen ist hoch.

- Isolierter IgA-Mangel.
 - Unbekannte Ätiologie. Entspricht möglicherweise der isolierten CVID. Es fehlen die IgA bildenden Plasmazellen.
 - Rezidivierende Atemsweg-, Gastrointestinalen und Urogenitale-Infektionen sind typisch, Autoimmunerkrankungen sind häufig.
 - Eine IgA-Substitution kann zur Anaphylaxie führen.
- Hyper-IgM-Syndrom.
 - Die IgM-Bildung ist erhalten/erhöht, die Bildung von IgG, IgA, IgE ist erniedrigt/fehlt.
 - Ursache: Die Interaktion zwischen CD40-CD40L der B- und den T_H-2a-Zellen, die im Schwerekettenwechsel benötigt wird, ist fehlerhaft. In 70% der Fälle ist der CD40L Gen (Xq26; X-chromosomale Vererbung), in den übrigen Fällen ist der CD40 bzw. im Genrearrangement benötigte, für den Wechsel des Isotypen verantwortliche Enzym (aktivierungs-induzierte Deaminase: AID) von einer Mutation betroffen.
 - Symptome:
 - ◆ Das Fehlen von opsonierenden IgG-Ak führt zu rezidivierenden pyogenen Infektionen.
 - ◆ Wegen der fehlerhaften CD40-CD40L Interaktion fehlt auch die T-Zell-Makrophagen Interaktion was zur Pneumocystis carinii Infektionen führt.
 - ◆ Proliferation von IgM-bildenden Plasmazellen kann im GI-Trakt massenhaft/tumorös sein, was Kompressionsymptome verursachen kann.
 - ◆ Die IgM-AK wirken häufig autoimmunogen und führen zur autoimmuner hämolytischen Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie.
- DiGeorge-Syndrom
 - Fehlbildungssyndrom der 3. und 4. Schlundtasche, der daraus resultierenden Organe und deren Funktionen. 22q11 Deletion.
 - ◆ Thymushypoplasie / Aplasie. T-Zell-Immundefekt. Kann auch von sekundärer B-Zell-Störung/Hypoglobulinämie begleitet sein.
 - ◆ Hypoparathyreoidismus, mit hypokalzämischer Tetanie.
 - ◆ Fehlbildungen des Herzens und der großen Gefäße.
 - ◆ Fehlbildungen des Gesichts (Dysmorphie).
- Schwere kombinierte Immundefekte (SCID)
 - B- und T-Zell Immundefekt. Ohne KM-Transplantation oder gentherapie letal im 1. Lebensjahr.
 - ◆ X-chromosomale vererbung (50-60 %): Fehlfunktion der γ -Kette (Peptiduntereinheit in IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15, IL21).
 - ◆ Adenosindeaminase-Mangel: Anhäufung von toxischen Lymphozytenprodukten – Desoxyadenosin und Desoxy-ATP. Autosomal rezessiver Erbgang.
- Wiskott-Aldrich-Syndrom

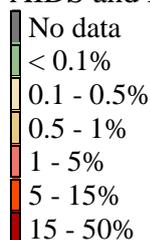
- Ursache: Mutation des Signaltransduktionsproteins Wiskott-Aldrich-Syndrom-Proteins (WASP) (Xp11.23), X- chromosale Vererbung. Symptome:
 - ◆ Periphere T-Zell-Depletion/ zelluläre Immundefizienz.
 - ◆ Sekundäre Hypoglobulinämie
 - ◆ Thrombozytopenie, Ekzeme, rezidivierende Infektionen.
 - ◆ Lymphominzidenz ist erhöht (B-Zell non-Hodgkin-Lymphome).
- Störung des Komplementsystems (eine von vielen)
 - C1-Esterase (C1q) Inhibitor-Defekt, führt zu erhöhten Komplement-, F-XII- und Kallikrein-Aktivierung (hereditäres Angioödem):
 - ◆ Rezidivierende Ödeme der Haut, der Atemwege und des GIT.

122. Was sind die Charakteristika der Epidemiologie, der Pathogenese und der Klinik des erworbenen Immundefizienzsyndroms (AIDS)?

- Definition, Epidemiologie, Ätiologie
 - Es entsteht durch eine retrovirale Infektion, welche mit der Zeit zum schweren Immundefekt führt, wodurch opportunistische Infektionen, sekundäre Neoplasien und neurale Symptomatik entstehen.



AIDS and HIV prevalence 2009 (WHO)



- Der Ursprung der retroviralen Infektion war 1920 in Kinshasa, die Hauptstadt der Demokratischen Republik Kongo. In der westlichen Welt wurde sie 1981 das erste Mal registriert und die mittlerweile als Pandämiegeltende Seuche führte bis 2009 zu 30 Millionen Tote. 2012 waren 35 Millionen HIV+ Personen registriert (49% Frauen, 51% Männer) von denen etwa 10% jünger als 15 Jahre ist (3,4 Millionen). 2010 starben 1,8 Millionen, 2005 waren es 2,2 Millionen.

- Am schwersten ist die Sub-Sahara-Region in Afrika betroffen: 2010 waren 68% aller HIV+ Kranken (22,9 Millionen) und 66% (1,2 Millionen) AIDS verbundenen Toten hier registrier. Demnach ist 5% der Erwachsenenpopulation HIV-infiziert, wobei Südafrika die Größte HIV+-Population (5,9 Millionen) aufweist. Süd- und Südostasien folgt mit 4 Millionen Infizierten (12%, aber 30% der Weltbevölkerung lebt in diesen regionen), in Indien beträgt die Prävalenz lediglich 0,3%, am niedrigsten ist die Prävalenz in ostasien mit 0,1%. In der USA gab es 2008 1,2 Millionen HIV+ Menschen (ca. 0,4% Prävalenz).
- Der Erreger ist das Humane Immundefizienz-Virus, ein Retrovirus, der in die Familie der Lentiviren gehört. In USA, Europa und Mittelafrrika ist der HIV-1, in Westafrika und Asien der HIV-2 häufig. Das Viruskapsid beinhaltet das Nukleokapsid p24 (ELISA-Diagnostik), die Virenproteine p7/p9, 2 Einzelstrang-RNA und die Enzyme protease, Integrase und reverse Transkriptase. Die Virushülle spielt in der Pathogenese eine Rolle, da sie die viralen Proteine p120 und p41 beinhaltet, die hochvariabel sind, warum eine Impfung nicht wirksam ist.
- Gruppen mit dem höchsten Infektionsrisiko:
 - Homosexuelle / bisexuelle Männer (50 %)
 - Intravenöse Drogenkosumenten (25 %)
 - Menschen, die Bluttransfusionen erhalten (heutzutage Vernachlässigbar, da Blutkonserven seit 198 getestet werden).
 - Sexualpartner anderer Risikogruppen.
 - Das Kind einer HIV+ Mutter
- Infektionswege:
 - Sexuell (75 %). Die immunkompetenten Zellen im Ejakulat und im Vaginalsekter sind die Virusträger. Mann>Mann-Übetragung ist 20x häufiger als Frau>Mann.
 - Parenteral. i.v. Drogenkonsumenten sind gefährdet. Bei einer versehentlichen Verletzung mit einer infizierten Nadel beträgt die Wahrscheinlichkeit der Serokonversion 0.3 % (im Vergleich bei HBV und HCV beträgt der Wer 30% !), aber eine anti-retrovirale Therapie nach der Verletzung senkt diesen Wert auf 0,04%.
 - Vertikale Übetragung (Mutter > Kind). Der Virus kann sowohl transplazentar, während der geburt oder mit der Muttermilch übertragen werden. Das Kind einer HIV+ Mutter wird in 30% ebenfalls HIV+.
- Pathogenese der HIV Infektion und des AIDS:
 - Das rezeptor mit einer hohen Affinität für das virale Protein p120 ist die CD4-Molekül. Die CD4+ T-Helferzellen, Makrophagen und die dendritische Zellen können sich infizieren.
 - Das p120 muss sich auch an einen Co-Rezeptor binden, welcher der CCR5 oder der CXCR4 sein kann. CCR5 findet sich an Makrophagen, dendritischen Zellen und den T-Gedächtniszellen (memory cells) und man nennt den so bindenden HIV M-Stamm. CXCR4 findet sich nur an den T-Zellen, also nennt man den HIV, der eine solche Bindung eingeht T-Stamm. Der M-Stamm spielt eine Rolle bei der Aufnahme und Ausbreitung des Virus, der T-Stamm überwiegt bei dessen Progression.

- Nach der Bindung des CD4 und des Co-Rezeptors erfolgt eine Konformationsänderung der viralen Proteine p120-p41, was zum Riss der Zellmembran und der Virusinsertion führt. Durch die reverse Transkriptase (RT) entsteht eine cDNA (Proviren-DNA), welche als lineares Episom im Zytoplasma verbleibt. Befindet sich die Zelle in Proliferation bildet sich ein zirkuläres Episom, der in die menschliche DNA integriert wird. HIV repliziert sich nur in den proliferierenden Zellen. Die Aktivierung generiert den NFκB Transkriptionsfaktor, welcher sich in den T-Zellen neben der Promotor-Regionen der IL-2 / IL-2-R-Gene, in den Makrophagen neben der Promotor-Region des IL-1 Gens auch an den HIV LTR Region bindet und so die Replikation stimuliert. HIV vermehrt sich und akkumuliert auf solche Weise in den T_H-Zellen und in den Makrophagen/dendritischen Zellen, was über die T-vermittelte Zytopathie zum Zerfall der infizierten T-Zellen und zur massiven Virusfreisetzung führt. Die Makrophagen/dendritischen Zellen nehmen die Viren auf, produzieren sie, gehen aber nicht zugrunde sondern sezernieren und verbreitern den Virus im ganzen Körper und funktionieren so als zirkulierende ‚Virusfabriken‘. Die aktivierten makrophagen produzieren IL-6, was wiederum zu polyklonalen B-Zell-Aktivierung, Hypergammaglobulinämie, Immunkomplexämie führt.
- Der klinische Ablauf der HIV-Infektion:
 - Wir unterscheiden eine akute (Center for Disease Control-I, CDC I.) und eine chronische (CDC II, és III.) Infektionsphase sowie eine terminale Krisenphase (CDC IV).
 - ◆ Die akute Phase (CDC I.) dauert 6 – 12 Wochen und ist durch unspezifische Symptome gekennzeichnet: Pharyngitis, Schwäche, Fieber, Hauteruptionen, Myalgie, Arthralgie, Lymphadenopathie (follikuläre Hyperplase, unregelmäßige/serratierte Mantelzone und massiver Plasmazytose der Markzone), Gewichtsabnahme. Serologisch kann man hohe HIV Plasmatiter und niedrige CD4+-Zellzahl nachweisen. In der 6-9. Woche durch die Serokonversion (anti-p120 / p41) und gegen die anti- HIV+ Zellen vermittelte CD8+ T-Zell-Reaktion normalisiert sich die T_H-Zellzahl fast. Die Symptome verschwinden und es beginnt die chronische Phase.
 - ◆ Die chronische in der Regel symptomfreie (CDC II.) Phase dauert bei unbehandelten Patienten ca 7-10 Jahre. Während dieser Zeit ist die Viruslast gering und der gehalt an CD4+ T-Zellen stabil. In 10 % der Infizierten dauert diese Phase länger (“long-term non-progressors”), aber in ca. 5 % kommt es innerhalb der ersten 2-3 Jahre zur Progression (“rapid progressors”), während in 1 % (“elite controllers”) nicht nachweisbar). Nach der symptomfreien Phase kommt es mit dem sinkenden CD4+-Zellzahl und steigenden Virustiter (T-Stamm) zum Auftreten von Symptomen (Lymphadenopathie / ‘ausgebrannte’ Keimzentren, kleinere opportunistische Infektionen) und die Infektion geht in das letzte Stadium CDC III. über.
 - ◆ Krisenphase (AIDS). Neben der rapid sinkenden CD4+ Zellzahl (< 0.5 G/l), und dramatisch ansteigendem HIV-Titer entstehen massive allgemeine

Symptome (Fieber, Gewichtsabnahmen, Durchfall), schwere opportunistische Infekte, sekundäre Neoplasien und neurale Symptomatik. Unabhängig von den Symptomen sprechen wir über AIDS, wenn die CD4+Zellzahl unter < 0.2 G/l sinkt.

❖ Opportunistische Infektionen:

- ◆ Protozoon: Toxoplasma, Cryptosporidium, Pneumocystis carinii.
- ◆ Viren: CMV, HSV, Varicella zoster, EBV, HPV, JC Papovaviren
- ◆ Bakterien: /atypische/ Mycobacterium, Nocardiosis, Salmonella

❖ Sekundäre Malignome:

- ◆ B-Zell-Lymphome (primär zerebraler DLBCL; lymphomatoide Granulomatose, multizentrisches Castleman, primäres effusionslymphom /PEL-HHV-8+/, Körperhöhlen-Lymphom /PBCL/, Burkitt-Lymphom, Hodgkin-Lymphom – in Mehrzahl EBV+; aber können auch PTCL, T-PLL / ALL sein.
- ◆ Kaposi-Sarkom– HHV8 / KSV +
- ◆ Zervixkarzinom – anales verruköses Karzinom– HPV+
- ◆ Bacilläre Angiomatose – angioproliferative, nicht maligne Hautveränderung; Erreger: B. hensellae és B. quintana).

❖ Neurale Symptomatik (vorhanden in 50 %):

- ◆ Die Hauptursachen sind durch die migrierende Monozyten bzw. infizierte Mikroglia gebildete toxische IL (IL-1, TNF), in den Neuronen gebildete NO und durch die lösliche p120 hervorgerufene neurale Schädigung. Die Neuronen selbst werden nicht infiziert.
- ◆ Die aseptische Meningitis, die periphere Neuropathie und die progressive, multifokale Leukoenzephalitis (AIDS-Demenz-Komplex) sind die wichtigsten–

❖ HAART – (highly active anti-retrovirus therapy).

- ◆ Therapiestrategie, welche auf die Gabe von 6 verschiedenen Medikamentengruppen, 25 chemische Verbindungen beruht – Die Viruslast kann deutlich (für eine unbestimmte Zeit auf 0) gesenkt werden. Sie hat das Spektrum der opportunistischen Infektionen wesentlich verändert.

123. Was sind die allgemeinen Charakteristika der Autoimmunerkrankungen?

- Definition, Kriterien und Typen:
 - Die Anwesenheit von Autoantikörper ist an und für sich nicht krankhaft. Sie entstehen bei Gewebsschäden und bei HSR Typ II. und III. helfen sie beim Abräumen der Gewebstrümmer.
 - Die allgemeine Pathogenese beruht auf dem Mangel/erworbenen Schädigung der immunologischen Selbsttoleranz.

- Meistens sind es Krankheiten, die chronisch progredient sind, aber in manchen Formen sind sowohl eine akute als auch eine chronische Entzündung vorhanden (T_H1 vs. T_H17 vermittelte Prozesse).
- Kriterien einer Autoimmunkrankheit:
 - ◆ Autoimmune Reaktion ist vorhanden
 - ◆ Die autoimmune Reaktion ist keine sekundäre Erscheinung - ist keine Folge einer Gewebsschädigung.
 - ◆ Das Fehlen einer anderen gut definierbaren Pathogenese.
- Das Spektrum der Autoimmunerkrankungen ist breit:
 - ◆ Es sind organ- / zellspezifische Reaktionen (z.B. beim insulinabhängigem Diabetes mellitus: AI-Reaktion gegen die Glutaminsäuredecarboxylase der β -Zellen).
 - ◆ Erkrankungen, die durch ein breites Spektrum von AK gekennzeichnet sind (Antikörper gegen z.B. SLE; DNA; Histone; Bindegewebe; Blutzellmembran).
 - ◆ Reaktion gegen das gleiche Molekül in mehreren Organen (z.B. Anti-Basalmembran-Ak in der Lunge und in den Nieren beim Goodpasture-Syndrom).

124. Welche sind die wichtigsten Schritte in der Entwicklung der immunologischen Selbsttoleranz und die Formen derer Schädigung?

- Zentrale Toleranz.
 - Die zentrale Toleranz beschreibt die Negativselektion/Deletion durch induzierte Apoptose oder Anergie von B- und T-Zellen im Knochenmark bzw. im Thymus, welche gegen die eigene Antigene einen Rezeptor besitzen. Ein Teil solcher T-Zellen wird nicht deletiert. Die zentrale Toleranz ist bei weitem nicht perfekt.
- Periphere Toleranz.
 - Die periphere Toleranz beschreibt die Minderung der Immunantwort außerhalb dieser lymphatischen Organe, z. B. bei einer Hyposensibilisierung oder bei autoreaktiven T- und B-Zellen, welche die Negativselektion überlebt haben
 - Wird einer T-Zelle ein Antigen ohne Co-Stimulation präsentiert, so geht diese T-Zelle in die Anergie. Wenn auf der Oberfläche der Antigen-präsentierenden Zellen (APC), die dauerhaft ein bestimmtes Autoantigen präsentieren, ein bestimmtes Peptid B-7 - nötig für die $CD3$ -TCR \leftrightarrow MHC-I-Peptid-Ag Stimulation – Co-Stimulationskomplex ($CD28 \leftrightarrow B-7$ ($CD80/86$) – nicht exprimiert wird, wird die dazugehörige T-Zelle inaktiviert (*klonale Anergie*). Die B-Zellen werden beim Mangel spezifischer T_H -Zelle ebenfalls deaktiviert. Die regulatorischen $CD4^+/CD25^+$ T-Zellen nehmen an diesem Prozess über den Fox3p-Transkriptionsfaktor teil. Mutationen des Fox3p führen zu einer schweren, X-chromosomal gebundenen Autoimmunerkrankung *IPEX* (Immundefizienz, Polyendokrinopathie, Enteropathie).
 - Aktivierungsinduzierte apoptotische Deletion. Die durch Auto-Ag dauerhaft stimulierten T-Zellen exprimieren auch die ‚Todesmoleküle‘ $CD95 \leftrightarrow CD95-L$ ($FAS \leftrightarrow FAS-L$) was bei gegenseitiger Bindung zum apoptotischen Zelltod führt.

Dies führt auch zur Eliminierung der B-zellen, die FAS exprimieren. Eine Mutation des FAS-Gens führt zur *autoimmunen lymphoproliferativer Erkrankung*.

- Formen der Schädigung der Selbsttoleranz:
 - Ein Beweis für die Schädigung der zentralen Toleranz fehlt, aber sie kann Mängel aufweisen.
 - Verlust der klonalen Anergie. Infektionen, chronische Entzündungen können zu einer Re-Expression von B-7 auf den APC führen.
 - Molekulare Mimicry. Mikroben können Epitope aufweisen, die mit humanen Epitopen identisch sind. (Rheumatisches Fieber, Multiple Sklerose).
 - Polyklonale Lymphozytenaktivierung (LPS, Super-Antigene).
 - Freisetzung von sequestrierten Antigenen (Uvea, Hoden, Hirn; z.B. posttraumatische Uveitis).
 - Epitop-Streuung durch chronische Entzündung ('epitop spread').
 - *Genetische* Gründe/Konstellationen. Mutationen von IPEX und FAS (s.o.). Die Autoimmunerkrankungen haben in der Regel einen charakteristischen HLA-Haplotyp (ein Ag kann nur dann eine Immunreaktion in einer Person auslösen, wenn seine APC dies aufgrund der HLA-Konstellation dies ermöglichen). Charakteristische Zusammenhänge z.B. HLA-B27<>Morbus Bechterew (Spondylitis ankylopoetica), Rheumatoide Arthritis: HLA-DRB1*0401 und *0404.

125. Was sind die epidemiologischen und laborchemischen Charakteristika des systemischen Lupus erythematoses und seine Organmanifestationen?

- Der SLE ist eine Multiorgan-Autoimmunkrankheit mit folgenden Charakteristika:
 - Zahlreiche Auto-AK gegen multiple Moleküle,
 - Akuter oder subakuter Krankheitsbeginn,
 - chronischer oder chronisch-rezidivierender Krankheitsverlauf mit Fieberschüben,
 - in erster Linie sind die Haut, die Gefäße, die Nieren, die Gelenke und die serösen Häute betroffen,
 - Inzidenz: 1 / 2500, Mann: Frau 1:9 (1 / 700 fertile Frauen),
- Ätiologie – Pathogenese
 - Die Ätiologie ist unbekannt, es ist eine fundamentale Störung des Immunsystems: autoreaktive B-Zellen; Störung der peripheren Selbsttoleranz; polyklonale B-Zell-Aktivierung durch nukleäre DNA und RNA über toll-like Rezeptoren (TLR); C2, C4 und C1q-Defizienz ist nachweisbar (ist aber für SLE nicht charakteristisch).
 - Die immunologischen Fehlfunktionen sind genetisch/HLA determiniert (20-25% Konkordanz bei eineiigen Zwillingen).
 - Umwelteinflüsse: UV-Exposition, Medikamente (Procainamid – Antiarrhythmikum; Hydralazin – Antihypertensivum), Östrogen.
 - Man unterscheidet 4 Gruppen von Auto-AK (die ersten beiden sind diagnostisch):
 - ◆ Anti-ds-DNA-Antikörper
 - ◆ Anti-small-ribonucleoprotein (SRNP; Smith – Sm Antigen)-Antikörper
 - ◆ Anti-Histone und Anti-nucleolären-Antikörper (seltener).
 - ◆ Anti-phospholipid-assoziiertes Protein (Anti-phospholipid-AK). Reagiert mit den Membranen der Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), mit dem Endothel,

mit den Gerinnungsfaktoren und führt zu Zytopenie, über pro-thrombotische Wirkung zu thrombotischen Diathese, in schweren Fällen (CAPS – catastrophic anti-phospholipid syndrome) sind mehrere Organe betroffen (HELLP – *haemolysis elevated liver function low platelet*) und kann einen tödlichen Ausgang haben. In milderer Fällen (kann isoliert auftreten) führt bei fertilen Frauen zu Frühaborten.

- Der Pathomechanismus beruht bei Organbeteiligung auf einer HSR Typ III, bei den Zytopenien auf einer HSR vom Typ II.
- Klinikopathologische Präsentation:
 - Makulo-papulöse Hautveränderung bilateral im Gesicht (Wangen, Nasenrücken, Stirn), UV sensitiv. Vakuoläre Degeneration in den basalen Schichten der Epidermis, Ig+ Komplementablagerung entlang der verdickten Basalmembran, dermale lymphozytäre Infiltration und Fibrose, Hyperkeratose, folliculäres ‚Plugging‘, verschmälertes Epithel.
 - Kardiovaskuläres System:
 - ◆ Die kleinen Arterien und Arteriolen können in jedem Organ betroffen sein: mit fibrinoiden Nekrose einhergehende PN-Vaskulitis, führt zur Fibrose, Stenose, segmentalen Veränderungen.
 - ◆ Seröse Perikarditis
 - ◆ Nichtbakterielle, verruköse Endokarditis (Libman-Sacks-Endokarditis).
 - Nieren: sind fast immer betroffen, abhängig vom Stadium und von der Zusammensetzung der Immunkomplexe kann eine akute mesangio-endotheliale Glomerulonephritis (GN), eine fokale – segmentale GN entstehen, aber am charakteristischsten ist durch die chronische Immunkomplexämie verursachte, membranproliferative, sog. ‚wire-loop‘-Nephritis. Sie führt zu Hämaturie, zunehmender Proteinurie, Hypertonie und schließlich zur Niereninsuffizienz.
 - Gelenke: nicht spezifische Synovialitis, Hydrops; Gelenkdeformitäten sind nicht charakteristisch.
 - Polyserositis: Pleuritis, Perikarditis, Peritonitis (seröse). In den Ergüssen können ‚LE-Körperchen‘ (kondensierte, nackte Kernreste) sein. Kann in vitro hervorgerufen werden: Schütteln der Blutprobe, nach 30 minütigem Ruhen können unter dem Mikroskop phagozytierte ‚LE-Körperchen‘ gesehen werden. LE-Körperchen können auch im Knochenmark vorkommen
 - Lymphknoten: nekrotisierende, histiozytäre Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto) kann initial mit dem SLE, oder –nicht selten – ca. ein ½ - 1 Jahr vorher auftreten
- Prognose: 5 Jahre-Überlebensrate: 90 % , 10 Jahre-Überlebensrate: 80%.

126. Was sind die epidemiologischen, pathogenetischen und klinikopathologischen Charakteristika der rheumatoiden Arthritis (RA)?

- Sie ist eine Autoimmunerkrankung, die zu einer chronischen Entzündung in erster Linie der kleinen Hand- und Fußgelenke und dadurch zu Fibrose, Vernarbung der Gelenkkapsel, Knochen- und Knorpeldestruktion und schließlich Ankylose führt.

- Oft sind mehrer Organe betroffen. In erster Linie sind die Haut und die Gefäße betroffen, aber der Herzmuskel, die Lungen und die Skelettmuskeln können auch beteiligt sein.
- 1% der Weltbevölkerung ist betroffen, die Spitze der Inzidenz fällt zw. 40-70 Jahre, Mann:Frau 1:3-5 und es gibt eine spezifische genetische Disposition (HLA-DRB1*0401 és *0404).
- Histologisch ist der sog. Reumaknötchen charakteristisch (rheumatoider Nodus (RN)), welcher aus amorphen fibrinoidem Zentrum (fibrinoid Nekrose) und angrenzenden palisadenartig angeordneten Makrophagen besteht. Kann mikroskopisch klein, aber auch bis mehrere cm groß sein.
 - Der Prozess beginnt in der Synovia der Gelenke und führt zu villonodulären Synovialitis, zur Vernarbung der Gelenkkapsel, durch die inflammatorischen Mediatoren zu Knorpel- und Knochendestruktion, zur spindelförmigen Verdickung der Gelenke ('clubbing') und schließlich zur Gelenksteife (Ankylose).
 - In der Haut entstehen subkutan die Rheumaknoten, meist am Ellenbogen und streckseitig am Unterarm.
 - Die vaskuläre Beteiligung kann durch die fibrinoiden Wandnekrosen, der PN-Vaskulitis zur segmentalen Stenosierung und dadurch zu Ischämien führen.
- Im Zentrum der Pathogenese steht bei den Personen mit dem spezifischen Haplotyp die Präsentation eines 'arthrogenen' Peptids, was zur Aktivierung von CD4+ T_H1 und T_H17 führt.
 - Die Herkunft dieses Peptids, welcher über ein molekulare Mimicry die autoimmune Reaktion in Gang setzt, ist unsicher/möglicherweise multifaktoriell: neben EBV, Retroviren, Mycobakterien, Borrelien, Mycoplasmen wurden auch durch Tabakrauch (Nikotin, Teer) verursachte Arginin > Citrullin Modifikationen in den eigenen Proteinen diskutiert.
 - Die spezifischen CD4+ T Zellen:
 - ❖ Rufen eine Reaktion gegen Kollagen-2 und Glukosaminoglykan hervor (Synovia, Gelenkkapsel, Subkutis),
 - ❖ Führen zur Entstehung von B-Zellen, die Antikörper gegen das autologe Ig Fc-Teil bilden, was zur Bildung von Ig-Fc >> IgM Makrokomplexen (Rheumafaktor – RF) führt (80 %- der Erkrankten ist positiv),
 - ❖ Führen zur Bildung von proinflammatorischen und gewebsdestruierenden Zytokinen: INF- γ , IL-17, IL-1, IL6, PGE2, TGF- β und -betont – TNF- α . Neben einer Steroidtherapie kann damit auch eine Anti-TNF- α Immuntherapie wirksam (von Vorteil) sein.
- Typisch für die klinischen Symptome sind allgemeine Schwäche, muskuloskeletale Schmerzen, frühmorgentliche Gelenksteife, deformierende Entzündung der kleinen Gelenke (radiale Deviation des Handgelenks bei ulnaren Deviation der Finger, 'Schwanenhals'), Ankylose.
- Der juvenile RA (JRA) oder juvenile idiopathische Arthritis (JIA) ist heterogen, kann vor dem 16 Lebensjahr auftreten und zeigt Unterschiede zur RA:
 - Ist eine systemische Erkrankung, die Betroffenheit mehrerer Organe ist häufiger,

- Die großen Gelenke sind häufiger Betroffen,
- RN und RF sind seltener, dafür kann man das Antinukleäre-Antigen (ANA) häufiger nachweisen.