

Immunologie Teil 2:

1. *„Die große Unbekannte“* – Zirkulatorische Systeme
2. *„Brutstätten und Waffenschmieden“* – Primäre lymphatische Organe
3. *„Manöverplätze und Ausbildungslager“* – Sekundäre lymphatische Organe
4. *„Kommunikation ist alles“* – Von Zytokinen und anderen Molekülen
5. *„Nichts ist schöner als ein Schema“* – Humoral, zellulär, angeboren oder adaptiv ?
6. *„Märtyrer des Immunsystems“* – Die erste Entzündungsreaktion
7. *„Gehen wir zu dir . . .“* – Wege der Antigene
8. *„. . . oder zu mir ?“* – Wege der Lymphozyten
 - Schutz des Organismus
 - Aufrechterhaltung der Homöostase
9. *„Antikörperfabriken“* – Die B-Zell Reaktion
10. *„Minna für alles und Elitesoldat“* – Die T-Zell Reaktion

Zirkulatorische Systeme

1628 William Harvey „Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis“

Im Tierreich unterscheidet man grundsätzlich offene von geschlossenen Blutkreisläufen

- bei offenen Blutkreisläufen (z.B. Arthropoden und Mollusken) wird das Blut nur über Teilstrecken in Gefäßen transportiert und wird mit der Interstitialflüssigkeit (Lymphe) ständig durchmischt, daher spricht man von Hämolymphe, in der Regel herrscht nur ein niedriger hydrostatischer Druck
- Bei geschlossenen Blutkreisläufen (z.B. Vertebraten) wird das Blut ständig in Gefäßen transportiert, und nur an kontrollierten Abschnitten (Kapillaren) steht das Blut mit der Interstitialflüssigkeit (Lymphe) in Verbindung, die Lymphe wird meist in einem separaten Kreislauf gesammelt und fließt später dem venösen Blutgefäßsystem wieder zu, in der Regel ist ein hoher hydrostatischer Druck durch spezialisierte Herzmuskel notwendig

Die Kreisläufe für die Sauerstoffversorgung des Gewebes sowie der Aufbau des Herzens sind bei Vertebraten sehr unterschiedlich organisiert, beim Menschen unterscheidet man einen kleinen Lungenkreislauf vom großen Körperkreislauf. Die Richtung des Blutflusses zum oder vom Herzen bestimmt die Klassifikation eines Gefäßes als Arterie oder Vene, insofern sind im großen Körperkreislauf alle sauerstoffreichen Blutgefäße Arterien, und alle sauerstoffarmen Venen, im kleinen Lungenkreislauf ist dies genau umgekehrt.

Die Arterien verzweigen sich auf ihrem Weg zu den zu versorgenden Geweben immer weiter, kurz vor den Kapillaren bezeichnet man sie als Arteriolen, welche dann über die Bildung von Kapillaren in kleine Venolen übergehen, die sich in der Folge wieder zu größeren Venen vereinigen. Je nachdem, ob ein hoher oder niedriger hydrostatischer Druck vorliegt ist der Wandaufbau der Gefäße unterschiedlich. Daher haben Arterien (60-140 mmHg) dickwandige Gefäße mit einer starken Schicht glatter Muskulatur, und selbst Arteriolen weisen noch 1-3 Zellschichten glatter Muskulatur auf, wohingegen Kapillaren definitionsgemäß keine glatte Muskulatur besitzen (20-30 mmHg), und die Venolen zeigen dann wieder vereinzelte glatte Muskelzellen am Endothel anliegend. Venen (5-10 mmHg) haben im Vergleich eher dünnere Gefäßwände mit deutlich weniger glatter Muskulatur, dafür gibt es im Gefäß Venenklappen, die dabei helfen, einen Blutrückstrom entgegen der Zirkulation zu verhindern.

Bei den Kapillaren (Marcello Malpighi 1661) unterscheidet man geschlossene Kapillaren von fenestrierten Kapillaren und Sinusoiden, je nach dem, wie durchlässig das Endothel und die Basallamina für einzelne Moleküle und Zellen ist. An den Kapillaren findet der Sauerstoffaustausch mit dem Gewebe statt, sowie eine durch osmotischen Druck und Perfusionsdruck geleitete ständige Filtration von Blutplasma in Richtung Interstitieller Flüssigkeit und zurück. Ein Teil des filtrierten Blutplasmas, nun als Interstitielle Flüssigkeit bezeichnet, sammelt sich in Lymphgefäßen, die sich als Lymphkapillaren frei im Gewebe bilden (ab hier spricht man von Lymphflüssigkeit) und zu größeren Lymphgefäßen vereinigen. Über Lymphknotenstationen gelangt die Lymphe über große Lymphgefäße (Ductus Thoracicus) zurück ins venöse System. Die Öffnung der Lymphkapillaren wird unter anderem über den interstitiellen Druck im Gewebe selbst reguliert, da die Lymphatischen Endothelzellen direkt mit den Kollagenfasern des Bindegewebes funktional verbunden sind. Dem Endothel der Kapillaren, aber auch der Arteriolen und Venolen liegen oftmals Perizyten auf, die eine wichtige Rolle bei der Angiogenese zu spielen scheinen.

Immunsystem

Aufbau

Das Immunsystem scheint bereits mit dem Auftreten der ersten Metazoen entstanden zu sein, vor über einer halben Milliarde Jahren. Zuerst scheint es Mechanismen der angeborenen Immunabwehr gegeben zu haben, später vor etwa 300-400 Millionen Jahren hat sich dann ein Adaptives Immunsystem mit höherer Spezifität herausgebildet, es scheint zuerst bei Kiefermäulern vorhanden gewesen zu sein. (Heute Adaptives Immunsystem mit Lymphozyten ab Knorpelfischen)

Es besteht zum einen aus dem Lymphgefäßsystem, welches mit im Gewebe frei endenden Lymphkapillaren beginnt, die sich zu Lymphgefäßen zusammenschließen, um später zu großen Lymphstämmen zusammenzufließen, welche dann entweder über die Cisterna Chyli und den Ductus Thoracicus in die linke Vena subclavia münden, oder über den Ductus lymphaticus dexter in die rechte Vena subclavia. Innerhalb dieses Lymphgefäßsystems liegen die Lymphknoten, die - in einer groben Unterscheidung - entweder als tiefe Lymphknoten Lymphpe aus den inneren Organen erhalten, oder als oberflächliche Lymphknoten Lymphpe von den verschiedenen Hautbereichen bekommen.

Des weiteren unterscheidet man primäre (Knochenmark, Thymus) von sekundären (Lymphknoten, Milz, MALT[BALT, NALT mit Tonsillen und GALT mit Peyer'schen Patches]) lymphatischen Organen, zu den Primären werden die Organe gezählt, in denen die Immunzellen gebildet werden und teils auch durch Selektion heranreifen, zu den Sekundären werden die Organe gezählt, in denen Antigene entweder löslich oder auf Zellen präsentiert in Kontakt mit Lymphozyten kommen, und in denen durch Aktivierung der Lymphozyten eine adaptive Immunreaktion ausgelöst wird, sie sind folglich der „Marktplatz“ oder die „Konferenzentren“ des Immunsystems.

Primäre lymphatische Organe

Thymus:

Im Thymus wandern im Knochenmark gebildete unreife T-Zellen ein, die dort als Thymozyten bezeichnet werden. Im Thymus durchlaufen die Thymozyten einen Selektionsprozess, bei dem sie in der Rinde von corticalen Epithelzellen positiv auf den passenden MHC-Komplex selektioniert werden, und im Mark durch dendritische Zellen auf körpereigene Antigene negativ selektioniert werden. Nur ca. 1-2% der Thymozyten überleben den Selektionsprozess und werden zu reifen aber naiven T-Zellen, die fortan zirkulieren.

Der Thymus verändert seine Größe während des Lebens, am größten und aktivsten ist er in der Kindheit und Jugend, später schrumpft er und verliert deutlich an Aktivität.

Knochenmark:

Im Knochenmark werden alle Immunzellen gebildet, und im Falle der B-Lymphozyten auch entsprechend selektioniert, so verlassen die B-Zellen im Gegensatz zu den T-Zellen das Knochenmark direkt als differenzierte, reife und naive B-Zellen.

Bursa fabricii:

Bei Vögeln gibt es neben vielen anderen Besonderheiten des Lymphatischen Systems die Bursa fabricii, ein Anhangsorgan der Kloake, in dem die primäre Differenzierung und Reifung der B-Zellen stattfindet, bei Wiederkäuern geschieht dies z.B. in den Peyer'schen Plaques im Darm.

Immunsystem

Sekundäre lymphatische Organe

Milz:

Die Milz besteht makroskopisch aus einer roten Milzpulpa, in der fleckartig vereinzelt die weiße Milzpulpa eingelagert ist.

In der roten Milzpulpa werden die Erythrozyten „verarbeitet“, alternde Erythrozyten gelangen über frei endende Arteriolen direkt in die mit Makrophagen und Lymphozyten besiedelten Milzstränge. Von dort müssen Sie über die Milzsinusoide (ein sinusoides Kapillar-Endothel) wieder in den Blutkreislauf eintreten, was nur bei entsprechender Verformbarkeit möglich und damit vom Alter abhängig ist. Scheiternde Erythrozyten werden aussortiert und von den Makrophagen abgebaut. Neben diesem offenen Kreislauf gibt es aber auch einen geschlossenen Kreislauf, wo die Arteriolen direkt in die Milz-Sinusoide übergehen.

Die weiße Milzpulpa übernimmt die Funktion eines sekundären lymphatischen Organs mit Teilung in verschiedene Lymphozyten-Bereiche. Sie ist der entscheidende Prüfpunkt für Antigene von Pathogenen, die das Blutgefäßsystem erreicht haben, welches aufgrund seiner hohen Konzentration an Nährstoffen idealer Lebensraum für viele Pathogene ist (Gefahr einer Sepsis). Daher umgibt jede Zentralarteriole (die auch zuführendes Gefäß für die Milzsinusoide ist) die sogenannte periarterielle lymphatische Scheide (PALS), als T-Zell Bereich, wiederum umlagert von primären und eventuell sekundären B-Zell-Follikeln. Zwischen weißer und roter Pulpa liegt dann die Marginalzone, bestehend hauptsächlich aus Makrophagen, die entweder durch die in der perifollikulären Zone (umgibt jeden weißen Pulpabereich) endenden Arteriolen Antigene aus dem Blut aufnehmen und präsentieren können, oder aber durch die frei endenden Arteriolen Antigene in den Marksträngen der roten Pulpa aufgenommen haben.

Bei einigen Säugetieren (z.B. Pferd) dient die Milz neben ihrer Funktion als „Abwehrmilz“ durch Blutspeicherung auch als „Speichermilz“ zur Verfügung, durch Speicherung von bis zu 1/3 des Blutvolumens kann unter anderem der Wärmehaushalt reguliert werden.

MALT:

Mucosa assoziiertes lymphatisches Gewebe (MALT) kann man in nasales MALT (NALT), ein Bronchus MALT (BALT) und ein gastrointestinales MALT (GALT) unterteilen. Allen gemeinsam ist die Funktion als wichtigste Eintrittsbarriere für äußere Pathogene neben der Haut. Daher liegt hier das sich teils dynamisch bildende und abbauende sekundäre lymphatische Gewebe direkt unter der Epithelschicht. Als Beispiel seien die im Darm zu findenden Peyer'schen Plaques genannt, die kleine Verdickungen im Bereich der Lamina Propria darstellen, bestehend aus einer proximal zum Darmlumen gelegenen Aufwölbung, dem „subepithelial dome“, in dem vorwiegend dendritische Zellen zu finden sind, die auf vielfältige Weise Antigene aus dem Darmlumen aufnehmen können, unter anderem vermittelt durch spezialisierte Epithelzellen, sogenannte M-Zellen. Direkt unterhalb schließt sich dann die T-Zell reiche Zone an, in die B-Zell Follikel eingelagert sind. Zusätzlich führt ein Lymphgefäßsystem, welches sich sowohl aus den Peyer'schen Plaques aber auch aus der Lamina Propria anderer Mikrovilli ableitet, Lymphe zu den mesenterialen Lymphknoten. Direkt in das Mucosa-Epithel eingelagerte CD8 positive intraepitheliale T-Lymphozyten (IEL) bilden ein zusätzliches System, Pathogene direkt vor Ort zu eliminieren.

Das in den letzten Jahren in den Focus der Wissenschaft gerückte Mikrobiom, welches die Gesamtheit aller im Darm und auf der Haut lebenden Kommensalen umfasst, spielt wahrscheinlich eine entscheidende Rolle bei der Aufrechterhaltung der immunologischen Homöostase und der Abwehr von äußeren Pathogenen.

Haut:

Die Haut ist neben den Schleimhäuten die wichtigste Barriere für äußere Pathogene. Es finden sich in der Epidermis spezialisierte Dendritische Zellen, die Langerhans-Zellen, die eine andere Subpopulation darstellen, als die in der daruntergelegenen Dermis befindlichen Dendritischen Zellen. Da die Haut keinerlei bekannte Strukturen sekundärer lymphatischer Organe ausbildet ist ihre Zuordnung umstritten, einige Autoren benennen ein „skin“ MALT (SALT).

Sekundäre lymphatische Organe

Lymphknoten:

Die Lymphknoten sind als Organe in das Lymphgefäßsystem eingegliedert.

Wichtige Ansammlungen von Lymphknoten sind die Nodi lymphatici axillares, inguinales und cervicalis als oberflächliche und meist die Haut drainierende Lymphknoten, sowie die Nodi lymphatici illiaci, mesenteriales und coeliaci als tiefe und meist innere Organe drainierende Lymphknoten. Zumeist haben alle inneren Organe auch noch direkt eigene Lymphknoten vorgeschaltet, so daß sich oftmals eine Aneinanderreihung von Lymphknotenstationen für den Weg der Lymphe ergibt. Grundsätzlich erreicht die Lymphe aus den beiden unteren Körperquadranten über die Cisterna chyli als Sammelstelle sowie der linke obere Körperquadrant letztlich den Ductus Thoracicus, der in die linke Vena subclavia mündet, und die Lymphe aus dem rechten oberen Körperquadrant erreicht mit dem Ductus lymphaticus dexter die rechte Vena subclavia.

Das Organ unterteilt sich makroskopisch in einen Rindenbereich (Cortex), in dem vor allem B-Zell-Follikel zu finden sind, und einen Markbereich (Medulla), in dem vorwiegend Makrophagen und Plasmazellen zu finden sind. Dazwischen gelagert befindet sich die T-Zell reiche Region (Paracortex) in der der wesentliche Kontakt zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Zellen stattfindet. Hier finden sich auch die meisten der Hochendothelialen Venolen, spezialisierte Venolen, die unter teilweise hohem Endothel eine Vielzahl an Lymphozyten im subendothelialen Raum luminal der Basalmembran „unterbringen“ können.

Afferente (dem Lymphknoten zuleitend) Lymphgefäße erreichen den Lymphknoten mehrfach im Bereich seiner äußeren Kapsel zumeist am konvexen Teil des nierenförmigen Organs. Das Lumen des afferenten Lymphgefäßes eröffnet sich dann in den unter der Kapsel gelegenen subkapsulären Sinus, der das Lymphknotenparenchym umgibt, und zum Teil am Hilus (dem konkaven Teil des Organs) direkt in das immer singuläre efferente Lymphgefäß (vom Lymphknoten ableitend) übergeht. Teilweise zieht der Sinus mit der Lymphe mit unterteilenden Trabekeln tiefer in das Parenchym bis in den Paracortex, und die medullären Sinus konfluieren ebenfalls zum efferenten Lymphgefäß.

Der Weg der Lymphe und damit auch der Weg der Antigene durch den Lymphknoten ist nicht abschließend geklärt, eine wichtige recht neue Erkenntnis ist das Vorhandensein von „conduits“, einem durch Fibroblastische Retikuläre Zellen gebildeten Kanalsystem, durch das die Lymphe sowie bestimmte Antigene geleitet werden können.

Zytokine und Kommunikation

Signaltransduktionsmechanismen

In immunologischen Reaktionen ist nahezu die ganze Bandbreite an Signaltransduktionsmechanismen für verschiedenste Rezeptoren vorzufinden. Hierzu gehören unter anderem Membranständige Rezeptoren wie Kinasen und Phosphatasen (vor allem Rezeptortyrosinkinasen oder Tyrosinkinase gekoppelte Rezeptoren) und G-Protein gekoppelte Rezeptoren, aber auch cytosolische Rezeptoren wie Steroidrezeptoren

Den Tyrosinkinasen kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu, da die intrazellulären cytosolischen Teile von vielen Immunrezeptoren die Tyrosinreste innerhalb bestimmter Sequenzen tragen, die entweder aktivierende (ITAM) oder inhibierende Funktion (ITIM) haben. Hierzu zählen unter anderem B- und T-Zell Rezeptor, sowie die NK-Zell Rezeptoren

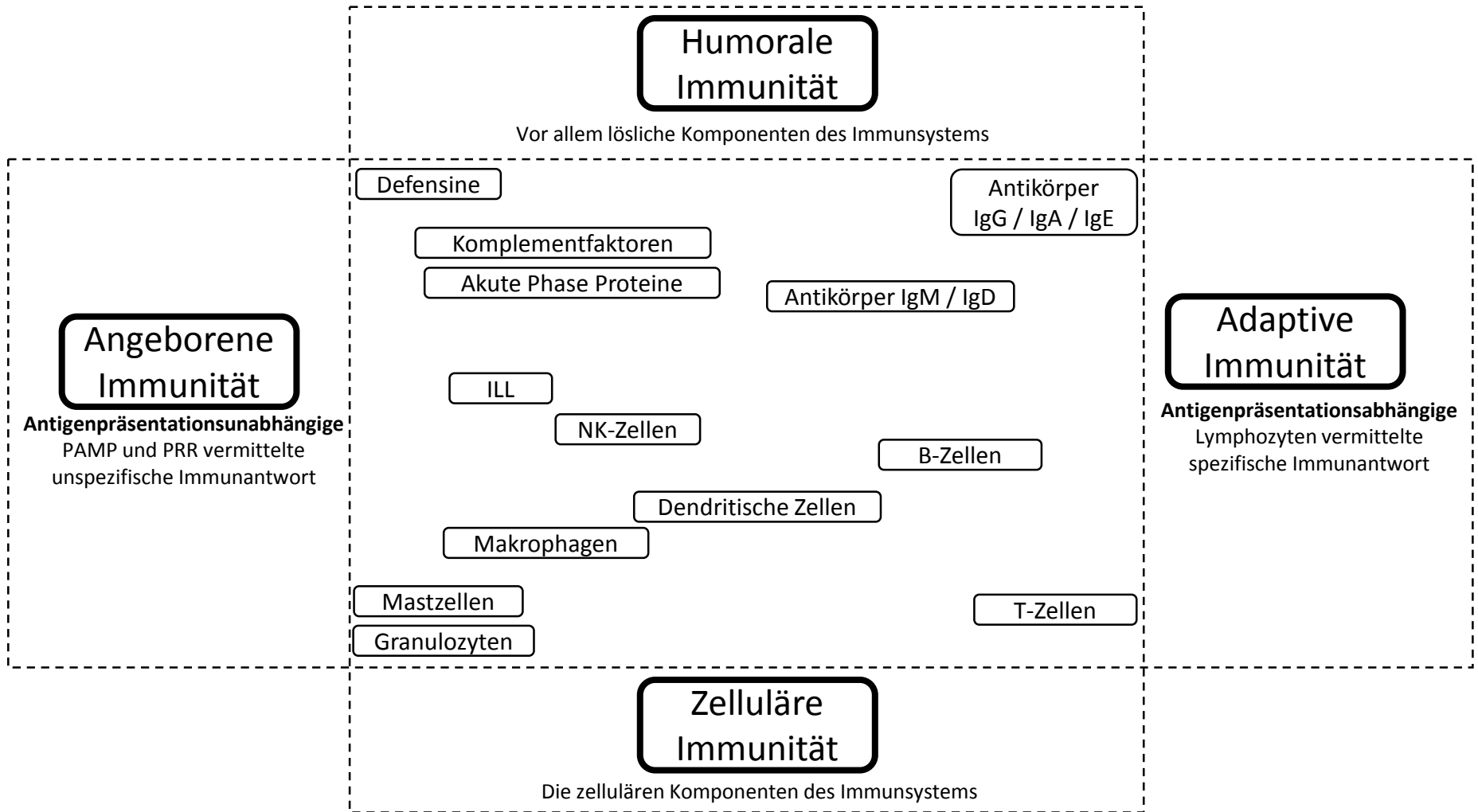
Interleukine / Chemokine

Zytokine sind die Botenstoffe des Immunsystems, sie wirken sehr häufig parakrin und autokrin, teils jedoch auch endokrin. Die Zahl und Wirkungen verschiedener Zytokine von und bei Immunzellen ist so mannigfaltig und wird durch aktuelle Forschungsergebnisse ständig größer, daß die Komplexität kaum noch eine Zuordnung einzelner Wirkungen zu einzelnen Zytokinen erlaubt, vielmehr scheint es jeweils ein bestimmtes Gleichgewicht von vielen Zytokinen zu sein, welches eine bestimmte Reaktion auslöst. Man unterscheidet bei den Zytokinen momentan Interferone (IFN- α , IFN- β und IFN- γ), Interleukine (IL-1, IL-1, IL-2 bis IL-13, IL-16 bis IL-18, IL-21 bis IL-23, und IL-31), Koloniestimulierende Faktoren (G-CSF, GM-CSF, M-CSF), Tumornekrosefaktoren (TNF- α und TNF- β [Lymphotoxin- α]), sowie Chemokine (CCL1 bis CCL28, CXCL1 bis CXCL17, XCL1 und XCL2 sowie CX3CL1). Gerade die Chemokine leiten die Zellen des Immunsystem durch Chemotaxis zu ihrem Bestimmungsort und/oder halten sie dort fest. Interferone sind wichtige Botenstoffe bei der Abwehr viraler Infektionen. Die Zytokinrezeptoren lassen sich nach ihrem Aufbau zu größeren Familien zusammenfassen, hierzu gehören zum einen Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren die durch Dimerisierung aktiviert werden, wie die Hämatopoetin-Rezeptorfamilie (bildet Homodimere oder Heterodimere, letztere teilen dann für gewöhnlich eine konservierte β_c - oder γ_c -Kette) oder die Interferon-Rezeptorfamilie (bildet Heterodimere aus zwei variablen Ketten), zum anderen Transmembranrezeptoren, die nach Trimerisierung über DEATH-Domain bindende Adaptorproteine ihre Wirkung entfalten, wie die TNF-Rezeptorfamilie. Chemokine wirken zumeist über G-Protein gekoppelte Rezeptoren. Die wichtigsten proinflammatorischen Zytokine sind IL-1 β , IL-6 und TNF- α . IL-2 spielt bei der T-Zell-Aktivierung durch CD28 eine zentrale Rolle (α -Ketten Expression zusätzlich zu β - und γ -Kette verstärkt IL-2-Rezeptor Affinität und Wirkung)

Zelladhäsionsmoleküle

Zelladhäsionsmoleküle spielen bei der Interaktion aller Immunzellen untereinander oder mit den Körperzellen eine entscheidene Rolle. Man unterscheidet unter anderem Selektine (E- und P-Selektin) von Integrinen (LFA-1, Mac-1, CD11/CD18) und Adhäsionsmoleküle der Immunglobulinsuperfamilie (ICAM's, VCAM's, PECAM). Ein gut untersuchtes Beispiel ist die Wechselwirkung von LFA-1 auf Leukozyten mit ICAM's, z.B. die Bindung von LFA-1 an ICAM-2 bei der Neutrophilenextravasation oder die Konformationsänderung des LFA-1 Rezeptors durch Aktivierung des T-Zellrezeptors zur Verstärkung der Bindungsaffinität an ICAM-1 auf Antigen-präsentierenden Zellen. Desweiteren sind z.B. Selektine an der initialen Adhäsion von Leukozyten an Endothelien beteiligt und PECAM wichtig bei der Transmigration von Immunzellen durch das Endothel

Immunologische Einteilungen



Entzündungsreaktion („Inflammation“)

Weg der ersten Entzündungsreaktion

Rubor – calor – dolor – tumor

Beim Eindringen eines Pathogens durch Epitheliale Körperbarrieren sezernieren die ersten Immunzellen (meist Neutrophile oder Makrophagen), die durch PRR's aktiviert werden, Zytokine, die im wesentlichen eine Veränderung des umliegenden Endothels zur Folge haben:

- durch eine verstärkte Vasodilatation wird das Gewebe stärker durchblutet (rubor + calor).
- durch eine erhöhte Permeabilität des Endothels gelangen mehr Blutplasmabestandteile mit löslichen Komponenten des Immunsystems ins Gewebe (tumor).
- durch verstärkte Expression von Adhäsionsmolekülen des Endothels wandern weitere Leukozyten (zunächst Neutrophile, später Monozyten) ins Gewebe ein, die durch ihre Aktivitäten oft Nozizeptoren reizen (dolor).

Auch die bei der Komplementkaskade entstehenden kleineren Peptidspaltprodukte wie C3a und C5a sind als proinflammatorische Zytokine an der Veränderung der Endothelien durch Vasodilatation und Permeabilitätssteigerung beteiligt.

Einige der wichtigsten proinflammatorischen Zytokine, die oft durch Makrophagen sezerniert werden, sind IL-1 β , IL-6 und TNF- α , die durch Hypothalamus-Aktivierung Fieber auslösen, mehr Neutrophile mobilisieren und in der Leber die Produktion von Akute-Phase-Proteinen anregen, unter anderem Komplementfaktoren, Pentraxinen wie CRP und Fibrinogen. Letzteres wird für die Blutgerinnung benötigt, da oftmals die betroffenen Gewebereiche vom Rest des Blutgefäßsystems durch thrombotischen Verschluss vorübergehend abgetrennt werden müssen, um ein Eindringen der Pathogene in die Blutbahn und eine damit verbundene systemische Infektion zu verhindern.

Das Einwandern der Leukozyten (während der ersten Entzündungsreaktion vor allem Neutrophile und Monozyten) aus der Blutbahn durch das Endothel in das entzündliche Gewebe kann man in vier Stadien unterscheiden:

Rolling adhesion – tight binding – diapedesis – migration

- zunächst exprimiert das Endothel verstärkt Selektine, die an Sialyl-Lewis Reste an den Leukozyten binden, dies ist jedoch ein reversibler Prozess, so daß die Leukozyten immer wieder binden – lösen – binden, und damit verlangsamt werden, und am Endothel entlang rollen (**rolling adhesion**)
- durch Bindung eines entsprechenden Chemokins (z.B. IL-8 [CXCL8]) am Endothel wird durch ein Signal des Chemokinrezeptors am Leukozyten eine Konformationsänderung seines Integrins LFA-1 ausgelöst, welches nun das endotheliale Adhäsionsmolekül ICAM-1 mit hoher Affinität bindet, und den Leukozyten somit zum Stillstand bringt (**tight adhesion**)
- in der Folge transmigriert der Leukozyt durch den Zwischenraum des Endothels unter anderem durch Wechselwirkung mit CD31 (PECAM), durchdringt die Basalmembran und wandert in das Gewebe ein (**Diapedesis**)
- im Gewebe angelangt wird der Leukozyt zum Ort der Entzündung ebenfalls durch einen Chemokingradienten geleitet, z.B. auch hier IL-8. (**Migration**)

Neutrophile werden eher durch Chemokine der CXC-Klasse geleitet, Monozyten eher durch Chemokine der CC-Klasse.

Wege der Antigene

Wege der Antigene und Präsentation

Grundsätzlich gelangen Antigene, die in den Körper eindringen, zu zwei verschiedenen sekundären lymphatischen Organen:

- Alle Antigene, die die Blutbahn direkt erreichen, gelangen in die **Milz** und werden dort mit dem Immunsystem konfrontiert
- Alle Antigene, die über Körperepithelien in das Gewebe eindringen und nicht vor Ort unschädlich gemacht werden können, gelangen in die **Lymphknoten**, und werden dort mit dem Immunsystem konfrontiert, hierbei ist zu unterscheiden:
 - Antigene, die über das **Hautepithel** in das Gewebe eindringen, werden entweder vor Ort durch gewebsständige Immunzellen (Neutrophile / Makrophagen) vernichtet, oder gelangen ansonsten in den drainierenden Lymphknoten, um eine adaptive Immunreaktion einzuleiten. Darüber hinaus sind in der Haut auch viele Mastzellen, die bei entsprechender Quervernetzung ihres Fc gebundenen IgE sofort durch Degranulation reagieren können.
 - Antigene, die über das **Schleimhautepithel** in das Gewebe eindringen, werden oft direkt subepithelial mit sekundärem lymphatischem Gewebe konfrontiert (z.B. Tonsillen und Peyer'sche Plaques), und erst wenn das Antigen nicht eliminiert werden kann, gelangt es von dort ebenfalls zu den drainierenden Lymphknoten, um eine adaptive Immunreaktion einzuleiten.

Der **Weg der Antigene zu den Lymphknoten** kann auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen:

- Entweder wird es als **lösliches Antigen** mit der Lymphflüssigkeit transportiert, es kann dann
 - innerhalb des Lymphknotens **von Dendritischen Zellen oder Makrophagen aufgenommen** (Phagozytose, z.B. durch subkapsuläre Sinusmakrophagen aus dem subkapsulären Sinus), lysosomal abgebaut, prozessiert und T-Zellen im Paracortex auf MHC-Komplexen präsentiert werden, oder
 - Als **lösliches Antigen direkt an Ig-Rezeptoren der B-Zellen** in den B-Zell-Follikeln im Cortex binden, und damit die Aktivierung der B-Zellen einleiten, es wird in der Folge von diesen aufgenommen, lysosomal abgebaut, prozessiert und in der Folge T-Zellen am Rand des Follikels auf MHC-II-Komplexen präsentiert.
- Oder es **wird am Ort des inflammatorischen Geschehens durch Dendritische Zellen oder Makrophagen aufgenommen** (Makropinozytose / Phagozytose), die dadurch aktiviert werden, und aktiv zu den nächst gelegenen drainierenden Lymphknoten durch das Lymphgefäßsystem wandern, währenddessen wird das Antigen lysosomal abgebaut, prozessiert und in der Folge in den Lymphknoten den T-Zellen im Paracortex auf MHC-Komplexen präsentiert. Während dieses Reifungsprozesses verändert die Dendritische Zelle ihre Morphologie und Expression der Oberflächenmoleküle, unter anderem zeigt sie im reifen Zustand im Lymphknoten eine starke Expression costimulatorischer Moleküle wie CD80/CD86.

Antigene können im Lymphknoten auch zwischen den beteiligten Immunzellen auf vielfältige Weise weitergereicht werden.

Wege der Lymphozyten

Wege der Lymphozyten und Reaktion

Während die Antigene und Antigenpräsentierenden Zellen grundsätzlich über das Lymphgefäßsystem und die afferenten Lymphgefäße den Lymphknoten erreichen, gelangen die Lymphozyten (T- und B-Zellen) über die Blutbahn dorthin.

Lymphozyten, welche als naive T- oder B-Zellen ausgereift sind, zirkulieren über die Blutbahn zu den sekundären lymphatischen Organen,

- im Fall der Milz verlassen sie das Blutgefäßsystem im Bereich der Kapillaren und treten von dort auch wieder direkt in die Blutbahn über.
- Im Fall der anderen sekundären lymphatischen Organe erreichen die Lymphozyten die Gewebe ebenfalls über die Blutkapillaren, treten dann jedoch ihren Weg durch die lymphatischen Gewebe an auf der Suche nach entsprechenden Antigenen und verlassen die lymphatischen Organe über die efferenten Lymphgefäße, um von dort wieder in das venöse Blut (Ductus Thoracicus / Vena subclavia) und eine erneute Zirkulation einzutreten.

In den Lymphknoten verlassen die Lymphozyten das Blutgefäßsystem im Bereich der Hochendothelialen Venolen, einem für die Interaktion mit diesen Zellen spezialisiertem Endothel.

Das Eintreten der Lymphozyten aus der Blutbahn in das Lymphknotengewebe folgt dem viergeteilten Schema der Neutrophilenmigration in das inflammatorische Gewebe (rolling adhesion – tight binding – diapedesis – migration) mit den Unterschieden, daß die Selektine hier von den Lymphozyten exprimiert werden und an CD34 der Hochendothelialen Venolen bindet, und die Chemokine, die zur Aktivierung und festen Adhäsion am Endothel durch Konformationsänderung von LFA-1 führen, eher aus der CC-Klasse stammen, z.B. CCL21.

Nach Durchwanderung der entsprechenden T-Zell- (Paracortex) oder B-Zell- (Follikel im Cortex) Bereiche und ohne Aktivierung durch ein passendes Antigen verlassen die Lymphozyten den Lymphknoten über das efferente Lymphgefäß.

Dieses Verbleiben oder Verlassen des Lymphknotens wird durch die Expression des S1P-Rezeptors reguliert, da die Lymphozyten dem S1P-Gradienten, der sie aus dem Lymphknoten herausführt nur bei entsprechender Rezeptorexpression folgen können, im Falle einer Lymphozytenaktivierung wird die S1P-Rezeptor Expression inhibiert, solange, bis die klonale Expansion und Ausdifferenzierung zu Effektorzellen abgeschlossen ist.

Zur Aktivierung eines Lymphozyten sind immer mindestens 2 Signale notwendig, im Falle:

- der B-Zelle ist das erste Signal die Bindung eines entsprechenden Antigens an den Ig-Rezeptor, das zweite Signal kommt von einer T-Helferzelle, die mit ihrem T-Zellrezeptor ein durch die B-Zelle präsentiertes Antigen auf einem MHC-II Komplex erkennt.
- der T-Zelle ist das erste Signal die Bindung des T-Zellrezeptors an ein Antigen, welches von einer Antigen-präsentierenden Zelle auf einem MHC-Komplex präsentiert wird, das zweite Signal kommt hier ebenfalls von der Antigenpräsentierenden Zelle durch die Expression costimulatorischer Oberflächenmoleküle, die von entsprechenden Rezeptoren der T-Zelle gebunden werden (CD80-CD28 / CD40-CD40L). Die weitere Ausdifferenzierung der T-Zellen wird dann durch die Sekretion bestimmter Zytokine als 3. Signal gesteuert.

Bei der Bindung der spezifischen Rezeptoren der einzelnen Lymphozyten (T-Zell-/B-Zell-/NK-Zell-Rezeptor) mit ihrem Liganden (MHC-Komplexe/Antigen) bildet sich eine spezifische Kontaktstelle aus, bei der Rezeptor-Ligand Moleküle sowie andere Adhäsionsmoleküle in speziellen Bereichen der Kontaktstelle angeordnet werden, dies bezeichnet man als immunologische Synapse,

Die aktivierten Lymphozyten erreichen dann über die Blutbahn die inflammatorischen Gewebe und helfen dort als entsprechend spezifische Effektorzellen die Pathogene zu bekämpfen.

B-Zell Reaktion

- Die B-Zellen erreichen die sekundären lymphatischen Gewebe über die Blutzirkulation als reife jedoch naive (nicht aktivierte) Lymphozyten. In dieser Form exprimieren Sie IgM und IgD als membranständige B-Zellrezeptoren einer einzigen Spezifität und durchwandern chemotaktisch geleitet (z.B. CXCL13 von folliculären dendritischen Zellen) die B-Zellbereiche, und benötigen dort Überlebenssignale wie BAFF (b-cell activating factor of the TNF family).
- Bindet nun ein passendes Antigen an den B-Zellrezeptor, wird dieses in der Regel internalisiert, endosomal prozessiert, und Epitope des Antigens werden anschließend auf einem MHC-II Komplex präsentiert, hierbei müssen die Epitope des gleichen Antigens, welche an den B-Zellrezeptor binden nicht mit den auf dem MHC-II-Komplex präsentierten identisch sein. In der Folge migriert die aktivierte B-Zelle durch veränderte Chemokinrezeptorexpression (u.a. CCR7 für CCL19 und CCL21) chemotaktisch zum Rand eines B-Zell-Follikels.
- Trifft die B-Zelle hier auf eine für das auf dem MHC-II-Komplex präsentierte Antigen passende und bereits im Vorfeld durch eine Antigenpräsentierende Zelle aktivierte CD4-T-Helferzelle, erhält die B-Zelle durch diese CD4-T-Helferzelle das notwendige zweite Signal zur weiteren Differenzierung in Richtung einer Plasmazelle, hierbei spielen costimulatorische Moleküle wie CD40/CD40L ebenfalls eine entscheidende Rolle. Die CD4-T-Helferzelle wurde zu diesem Ort der initialen B-Zellaktivierung an der Grenze zwischen Follikel und T-Zell Bereich ebenfalls chemotaktisch durch veränderte Chemokinrezeptorexpression (u.a. CCR5 für CXCL13) geleitet.
- Das Expressionsmuster der von der aktivierten CD4-T-Helferzelle sezernierten Zytokine ist einer der entscheidenden Faktoren, in welche Richtung die B-Zelle als Plasmazelle weiter ausdifferenziert.
- Zunächst bildet sich in der Folge eine Ansammlung von Plasmazellen der entsprechenden Antigen-Spezifität, welche außerhalb des Follikels zu finden ist. Dieser extrafollikuläre Primärfocus wird durch Plasmazellen gebildet, welche IgM als erste und schnelle Immunantwort sezernieren.
- Im weiteren Verlauf migrieren dann sowohl Plasmazellen des Primärfocus wie auch die restlichen aktivierten B-Zell-Klone zusammen mit den entsprechenden CD4-T-Helferzellen zurück in das Zentrum eines B-Zellfollikels, welcher sich durch die folgenden Reaktionen zu einem Sekundärfollikel mit Keimzentrum umwandelt.
- Innerhalb des Keimzentrums findet nun zum einen eine verstärkte Proliferation der entsprechend aktivierten B-Zell-Klone statt, zum anderen erfahren die aktivierten B-Zell-Klone dort eine somatische Hypermutation, bei der die Spezifität des B-Zellrezeptors ständig verändert wird, um durch einen damit verbundenen Selektionsprozess aktivierte B-Zellen mit einer möglichst hohen Affinität für das entsprechende Antigen zu bekommen. An diesem Prozess sind neben den folliculären dendritischen Zellen vor allem eine Subpopulation von CD-4-T-Helferzellen beteiligt, die folliculären T-Helferzellen (T_{FH}). Diese beiden Zellpopulationen sind darüber hinaus verantwortlich für die Einleitung eines Ig-Isotypen-Klassenwechsels, nach dem dann neben Plasmazellen, die IgM sezernieren, auch Plasmazellen differenzieren, die IgE, IgA und IgG sezernieren.
- Die aktivierten B-Zellen werden folglich entweder zu Ig-sezernierenden Plasmazellen, oder zu B-Gedächtniszellen, welche teils in sekundären lymphatischen Geweben verbleiben, sich teils aber auch langfristig im Knochenmark ansiedeln, sowie in der Blutbahn zirkulieren.
- Bei der Art der an den B-Zellrezeptor bindenden Antigene unterscheidet man Thymus-abhängige Antigene, welche gebunden, internalisiert und prozessiert werden, um in der Folge durch Präsentation an eine T-Helferzelle die B-Zelle vollständig zu aktivieren, von Thymus unabhängigen Antigenen, die alleine durch multivalente Bindung und Quervernetzung der B-Zellrezeptoren die B-Zelle vollständig aktivieren können
- Dies ist unter anderem bei B1-Zellen der Fall, die zusammen mit B-Zellen der Marginalen Zone der Milz zwei besondere Subpopulationen bilden, welche dem T-Zell-abhängigen Weg nicht folgt, und vorwiegend kurzlebige IgM sezernierende Plasmazellen hervorbringt mit teils nicht spezifischen Antikörpern.

T-Zell Reaktion

- Die B-Zellen erreichen die sekundären lymphatischen Gewebe über die Blutzirkulation als reife jedoch naive (nicht aktivierte) Lymphozyten. Bereits im Thymus haben die meisten T-Zellen mit einem $\alpha\beta$ -T-Zellrezeptor während des Selektionsprozesses eine entsprechende CD4- oder CD8-Corezeptorspezifität erhalten. Nachdem die T-Zellen in die entsprechenden T-Zellbereiche der sekundären lymphatischen Organe eingewandert sind, prüfen Sie in kurzer Zeit viele Antigenpräsentierende Zellen (vor allem Dendritische Zellen) auf ein passendes Antigen.
- Dieses Antigen muss für CD4-T-Zellen auf einem MHC-II-Komplex präsentiert werden, für CD8-T-Zellen auf einem MHC-I-Komplex, und die Bindung an den T-Zellrezeptor ist das erste Signal zur Aktivierung der T-Zelle.
- Das zweite Signal erhält die T-Zelle durch die Bindung costimulatorischer Moleküle, welche ebenfalls von der antigenpräsentierenden Zelle exprimiert werden (z.B. CD28/B80-B86)
- Das dritte Signal zur vollständigen Aktivierung erhält die T-Zelle dann durch die Sekretion eines bestimmten Zytokinmusters, an der sowohl die antigenpräsentierende Zelle parakrin, wie auch die T-Zelle selber autokrin beteiligt ist.
- Im Falle der CD4-T-Helferzellen unterscheidet man die bekannten Subpopulationen T_H1 , T_H2 , T_H17 , T_{FH} und T_{reg} welche durch folgende Zytokine in ihrer Differenzierung beeinflusst werden:
 - T_H1 -Zellen erhalten IL-12 und IFN- γ z.B. von Makrophagen oder NK-Zellen, und sezernieren nach Differenzierung vor allem IFN- γ und IL-2. Sie sind wichtig bei der Abwehr extra- wie intrazellulärer Pathogene und fördern eher IgG sezernierende Plasmazellen
 - T_H2 -Zellen erhalten IL-4 z.B. von Mastzellen, und sezernieren nach Differenzierung vor allem IL-4, IL-5 und IL-13. Sie sind wichtig bei der Abwehr extrazellulärer Pathogene und Parasiten und fördern eher IgE und IgA sezernierende Plasmazellen
 - T_H17 -Zellen erhalten IL-1, IL-6, IL-23 und TGF- β z.B. von Dendritischen Zellen, und sezernieren nach Differenzierung vor allem IL-6, IL-17 und IL-22. Sie unterstützen vor allem Granulozyten bei der angeborenen und frühzeitigen Immunabwehr
 - T_{FH} -Zellen werden eher durch ihre Lokalisation in den Keimzentren der sekundären B-Zell Follikel beschrieben, und folgen in dem sie aktivierenden Zytokinprofil und den daraufhin sezernierten Zytokinen den T_H1 beziehungsweise T_H2 -Zellen, trotzdem scheint IL-6 für die Aktivierung wichtig, sowie IL-21 ein häufig sezerniertes Zytokin. Sie unterstützen die entsprechende T_H1/T_H2 gerichtete Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen
 - T_{reg} -Zellen entstehen im wesentlichen durch Ausbleiben der meisten anderen Zytokinsignale bei gleichzeitiger Expression von TGF- β durch Dendritische Zellen. Neben TGF- β sezernieren die regulatorischen T-Zellen vor allem IL-10 und werden durch die Expression des Transkriptionsfaktors FoxP3 charakterisiert.
- Im Falle der zytotoxischen CD8-T-Zellen braucht es zur vollständigen Aktivierung ebenfalls die oben beschriebenen 3 Signale durch T-Zellrezeptor, costimulatorische Moleküle und ein entsprechendes Zytokinmuster, wobei hier letzteres entweder durch die antigenpräsentierende Zelle, aber auch durch eine entsprechend ebenfalls aktivierte CD4-T-Helferzelle geschehen kann.
- Die aktivierte zytotoxische T-Zelle kann betroffene Zielzellen in der Peripherie dann entweder mithilfe der zytotoxischen Granula oder aber über Bindung Apoptose auslösender Liganden wie Fas eliminieren.
- Erst nach vollständiger Aktivierung der T-Zellen startet die Proliferation und Ausdifferenzierung zu T-Effektorzellen, welche vor allem durch IL-2 vermittelt wird. Die T-Effektorzellen verbleiben in der Folge entweder in den sekundären lymphatischen Organen um ihre Funktion wahrzunehmen (z.B. T_{FH} -Zellen), oder verlassen diese in Richtung Peripherie um direkt im betroffenen Gewebe vor Ort tätig zu werden (zytotoxische T-Zellen).