

# Allergien

**PD Dr. Michael Stassen**



# Inhalte der Vorlesung

- ▶ **Die Einteilung allergischer Reaktionen nach Coombs & Gell (1963)**
- ▶ **Allergieprävalenzen und Allergenspektrum**
- ▶ **Typ I Allergien: IgE, Mastzellen, Mastzellmediatoren, Früh- und Spätreaktionen**
- ▶ **Das angeborene Immunsystem kann Typ 2-Reaktionen begünstigen**
- ▶ **Pseudoallergische oder anaphylaktoide Reaktionen**
- ▶ **Typ II, III, IVa und IVb Reaktionen**

## **Allergie (Clemens von Pirquet, 1905)**

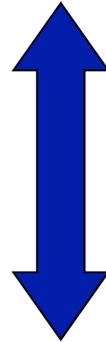
Eine Allergie ist eine unangemessene Immunreaktion auf einen äußeren stofflichen Reiz, der meist an sich ungefährlich ist.

Die Reaktion kann nur leicht aber auch lebensbedrohend sein.

(Aus Martin & Resch, 2009)

„ L´anaphylaxie signifie le contraire de la protection“

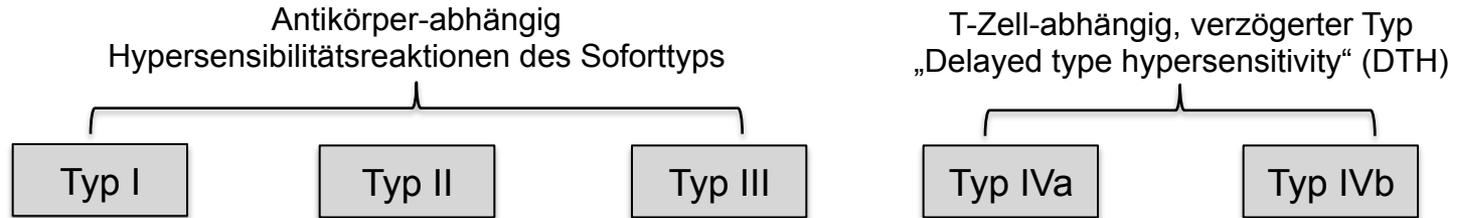
**Anaphylaxis gegen Allergen**



**Prophylaxis gegen Antigen**

(1890/91: Emil von Behring & Shibasaburo Kitasato:  
Immunisierung gegen Diphtherie- und Tetanus-Toxin)

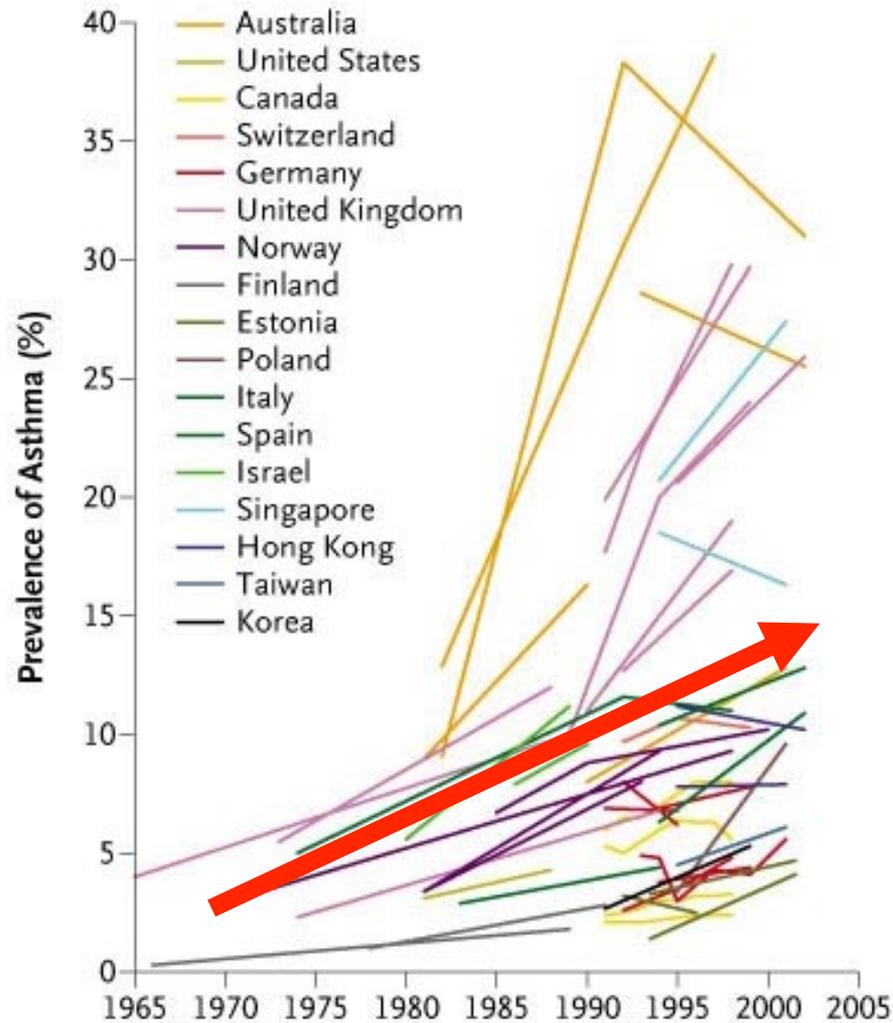
## Anaphylaktische Reaktionen: Einteilung nach Coombs & Gell (1963)



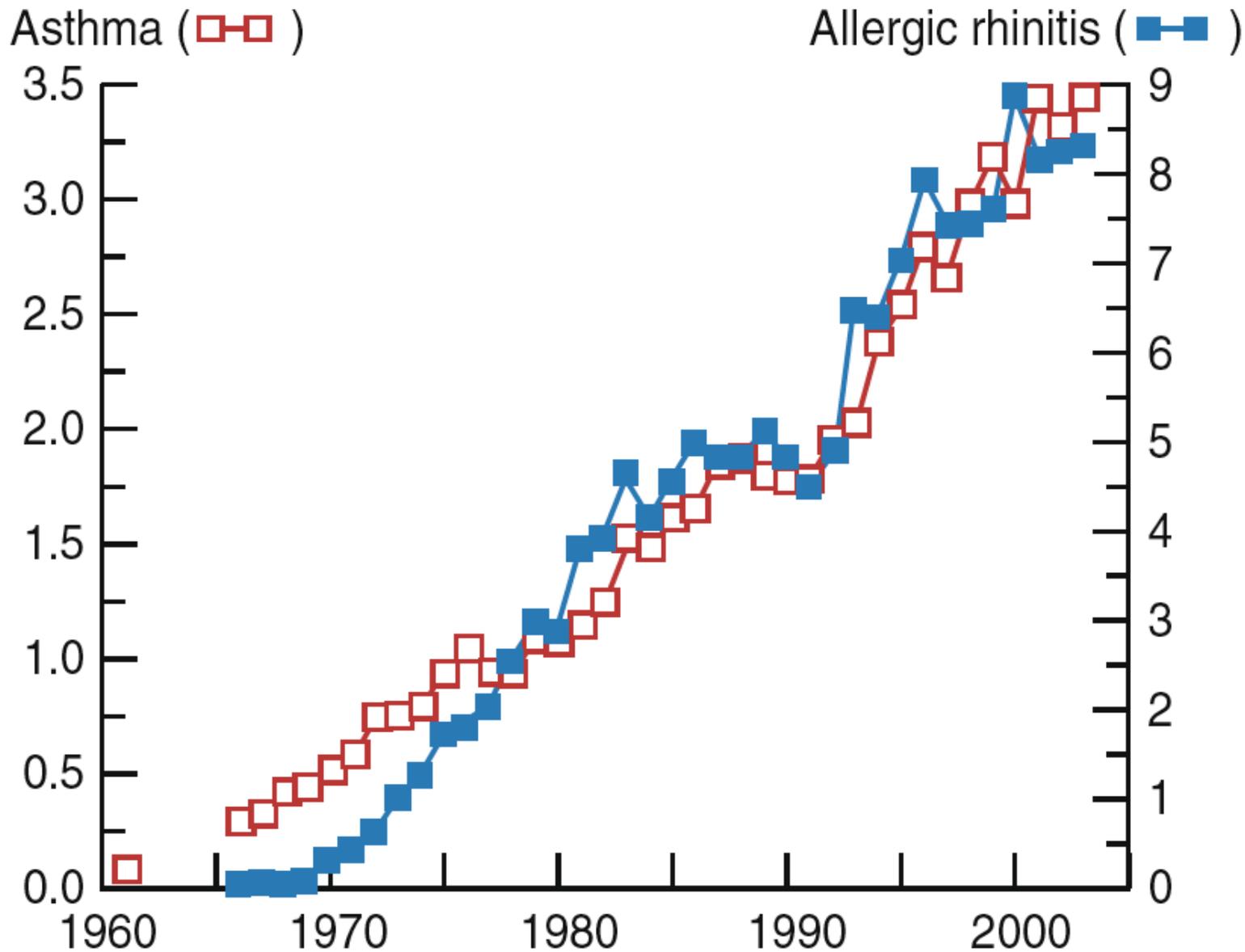
	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IVa	Typ IVb
Immunol. Komponente	IgE	IgM, IgG	IgG	CD8 <sup>+</sup> cytotoxische T-Zelle	CD4 <sup>+</sup> Th1-Zelle
Antigen	löslich	zellassoziert	löslich	zellassoziert	löslich
Effektor-mechanismus	Mastzellaktivierung	Complement, Makrophagen	Mastzellaktivierung, Complement	Zellyse	Makrophagenaktivierung
Beispiele	Allerg. Asthma Rhinitis „Tierhaar“-allergie Insektengiftallergien Hausstauballergien Anaphylaktischer Schock Urtikaria Konjunktivitis Nahrungsmittelall. Latexallergie	M. Haemolyticum neonatorum Blutgruppeninkompatibilität Medikamentenallergien	Arthus-Reaktion Serumkrankheit Vaskulitis Glomerulonephritis Alveolitis*	Kontaktallergien	Tuberkulinallergie

\* Farmerlunge, Bäckerlunge, Winzerlunge, Taubenzüchterkrankheit

# Steigende Allergieprävalenz



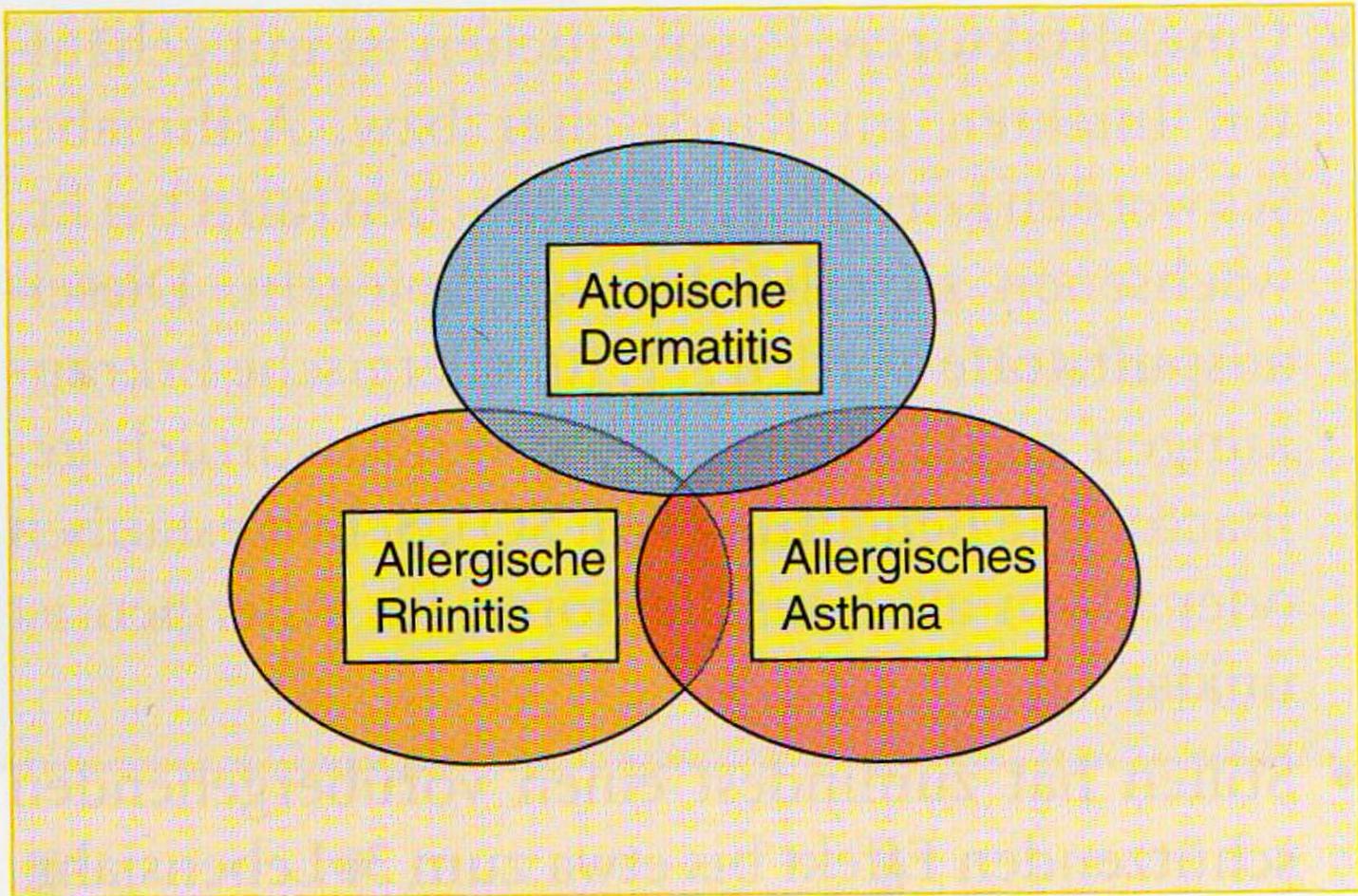
Prävalenz: Häufigkeit einer Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt



Prävalenz	1973	1981	1993	Anstieg pro Dekade in %
Anzahl d. Untersuchten	54.000	56.000	41.000	
Allergische Rhinitis	5,5	7,6	16,2	96
Asthma	2,1	2,8	6,4	104
Atopische Dermatitis	0,8	0,8	2,4	92
Kontaktdermatitis	1,7	1,9	2,5	25

**Tab. 1.1:** Anstieg der Prävalenz allergischer Erkrankungen am Beispiel schwedischer Rekruten.

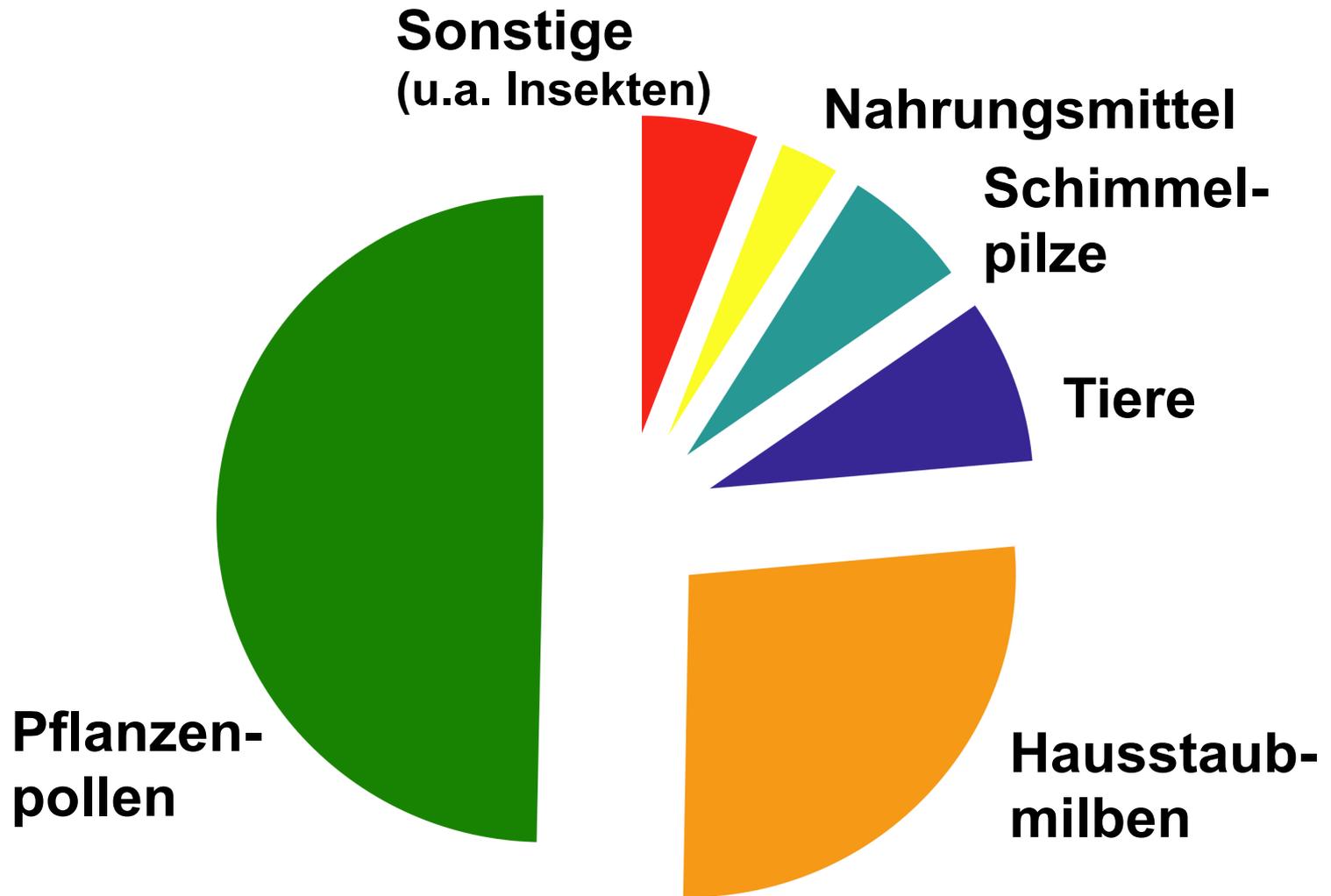
Prävalenz: Häufigkeit einer Erkrankung zu einem bestimmten Zeitpunkt



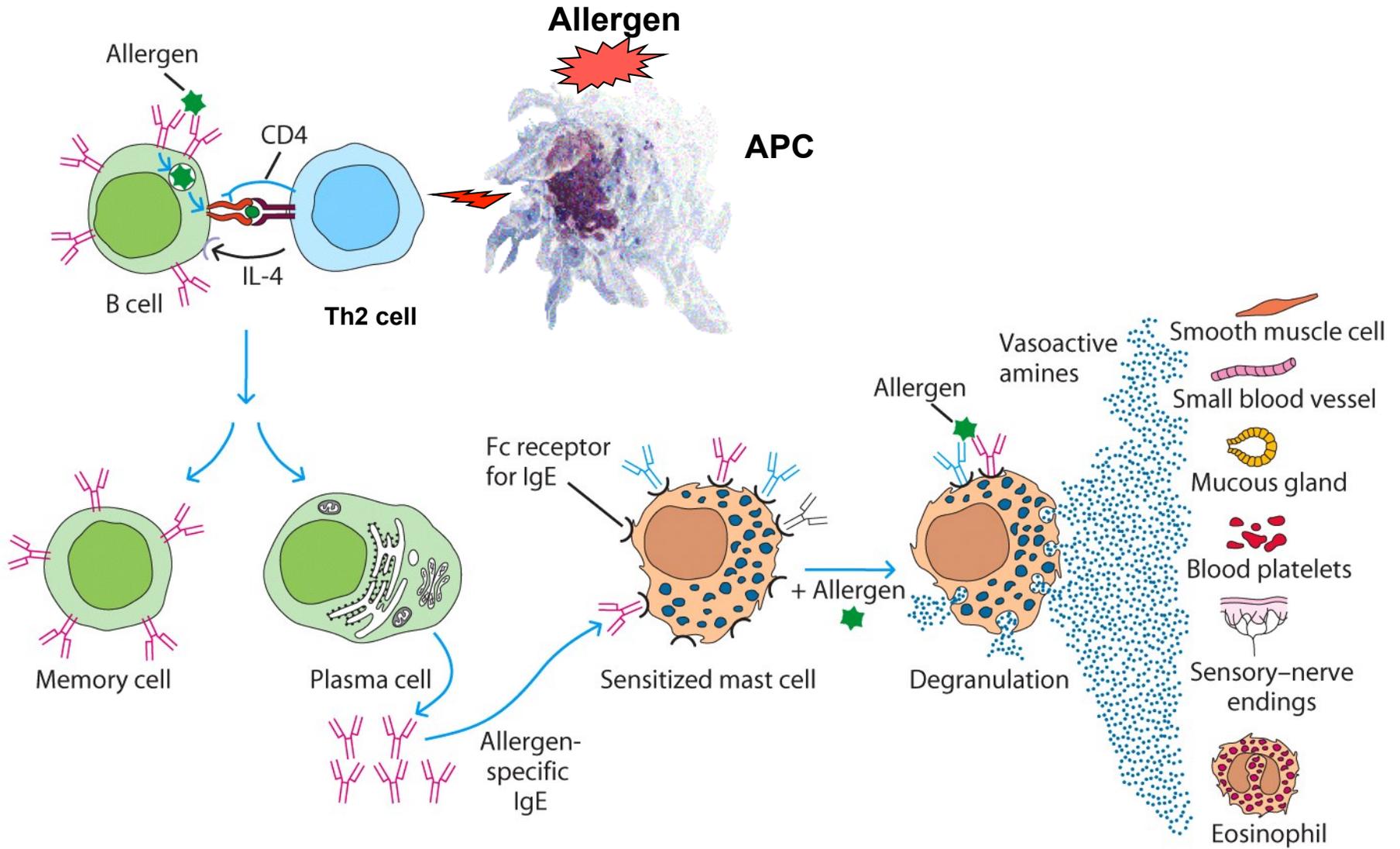
**Abb. 1.2:** Multiorganmanifestation des atopischen Formenkreises.

# Typ I Allergenspektrum in Deutschland

---



# Entstehung einer Soforttyp-Reaktion (Typ I)



## *Urtica dioica*: Erfahrungen mit Histamin...



# Passive kutane Anaphylaxis

## Historisch: Prausnitz & Küstner (1921)

Überempfindlichkeit kann mit Serum auf gesunden Probanden übertragen werden. Die Injektion des Serums von Küstner (Fischallergiker) löste bei von Prausnitz eine Sofortreaktion mit Schwellung und Rötung aus, wenn Fischantigen in die sensibilisierte Gegend injiziert wurde.



**Lokale Beladung von Mastzellen mit antigenspezifischem IgE**

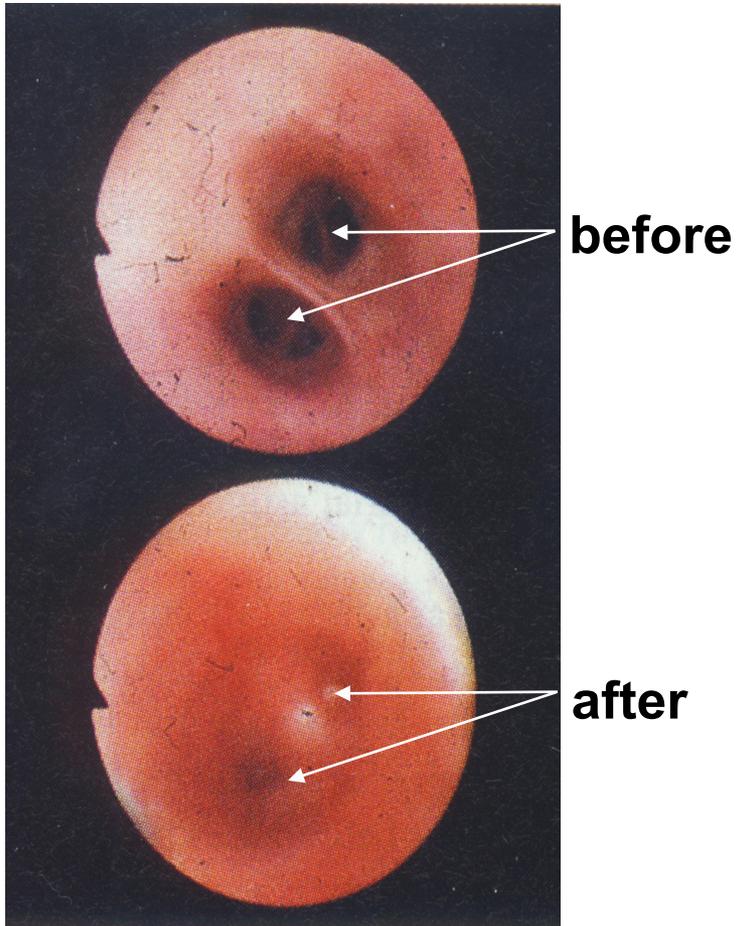
**Systemische Gabe (i.v.) von Antigen zusammen mit dem Farbstoff Evans Blau**



**Abb. 19.2 Anaphylaktische Reaktion auf Bienengift.** Diese Patientin wurde von einer Biene in die Wange gestochen. Die Sofortreaktion auf das Bienengift ist eine typische Überempfindlichkeit vom Typ I mit Freisetzung von Mediatoren (u. a. Histamin) aus Mastzellen. Die Reaktion kann bei einem anaphylaktischen Schock tödlich verlaufen; sie ist bei Injektion des Allergens im allgemeinen stärker als bei Inhalation. In diesem Fall wurde die Reaktion durch das im Bienengift enthaltene **Mellitin** verstärkt, welches die Mastzellen noch zusätzlich reizt.

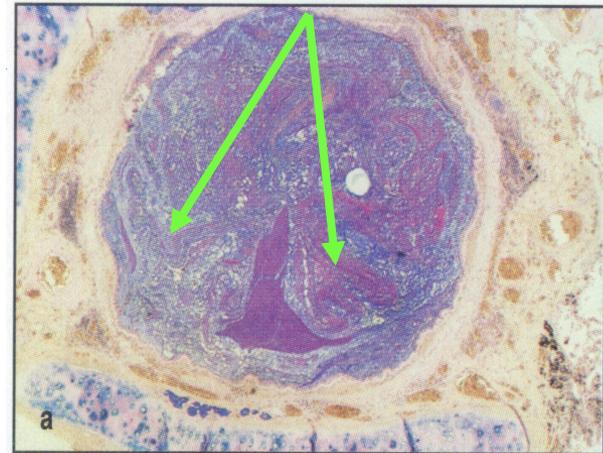
# Asthma is a life-threatening Disease

asthmatic airway



local challenge with allergen

asthmatic airway  
clogged by mucus



Mucus plug coughed up  
during an asthmatic attack

## Eigenschaften von IgE

### 4.16 Die Eigenschaften der menschlichen Immunglobulinisotypen. Die

Bezeichnung IgM leitet sich aus der Molekülgröße ab. Das IgM-Monomer hat zwar nur eine Masse von 190 kDa, bildet jedoch normalerweise Pentamere (so genannte Makroglobuline – daher das M), die ein sehr hohes Molekulargewicht besitzen (Abb.4.23). Das IgA-Molekül dimerisiert, sodass es in Sekreten ein Molekulargewicht von 390 kDa besitzt. Der IgE-Antikörper steht in Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen des Soforttyps. Wenn IgE an Gewebemastzellen angeheftet ist, erhöht sich seine Halbwertszeit im Vergleich zur Halbwertszeit im Plasma (hier dargestellt) erheblich. Die Aktivierung eines alternativen Reaktionsweges im Komplementsystem durch IgA1 geht nicht von seinem Fc-, sondern von seinem Fab-Teil aus. Eine Untergruppe von menschlichen V<sub>H</sub>-Regionen (Klan 3, Abschnitt 4.3) bindet auch Protein A aus Staphylokokken über den Fab-Teil.

	Immunglobulin								
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgM	IgA1	IgA2	IgD	IgE
schwere Kette	γ <sub>1</sub>	γ <sub>2</sub>	γ <sub>3</sub>	γ <sub>4</sub>	μ	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>	δ	ε
Molekulargewicht (kDa)	146	146	165	146	970	160	160	184	188
Serumspiegel (mittlerer Wert beim Erwachsenen in mg ml <sup>-1</sup> )	9	3	1	0,5	1,5	3,0	0,5	0,03	5 × 10 <sup>-5</sup>
Halbwertszeit im Serum (Tage)	21	20	7	21	10	6	6	3	2
klassischer Weg der Komplementaktivierung	++	+	+++	-	+++	-	-	-	-
alternativer Weg der Komplementaktivierung	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Transfer durch Plazenta	+++	+	++	-/+	-	-	-	-	-
Bindung an Makrophagen und andere Phagocyten	+	-	+	-/+	-	+	+	-	+
hochaffine Bindung an Mastzellen und basophile Granulocyten	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Reaktivität mit Protein A aus Staphylococcus	+	+	-/+	+	-	-	-	-	-

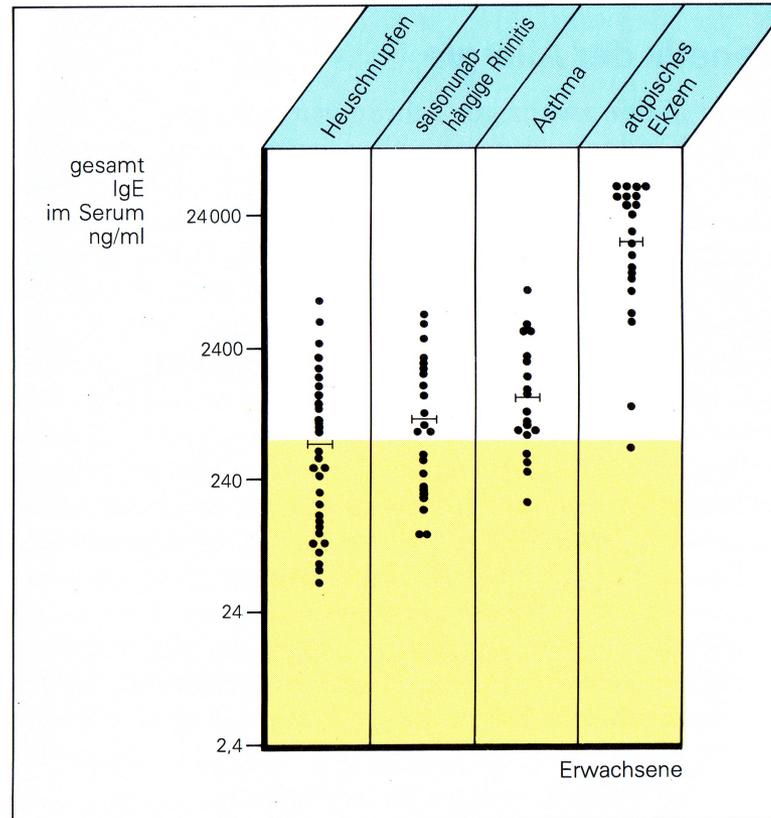


Abb. 19.6 **IgE-Spiegel bei Allergikern.** Die Punkte in der Graphik stellen die IgE-Serumspiegel verschiedener Patienten dar. Trotz der großen Variationsbreite sind die Werte bei Atopikern insgesamt erhöht; bei weniger ausgeprägtem Krankheitsbild liegen sie noch im Normbereich. IgE-Titer werden gewöhnlich in internationalen Einheiten (international units: IU) pro ml bezüglich eines Standardserums angegeben; 1 IU entspricht 2,4 ng. Im gelben Bereich liegen die Normwerte von Nichtatopikern.

## Häufige und aggressive Allergene:

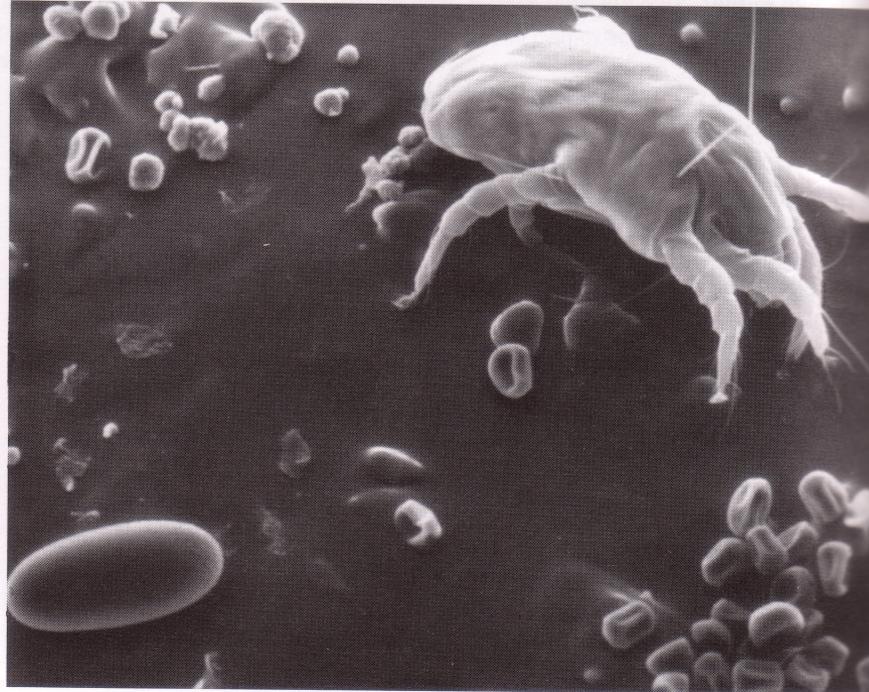


# Wichtige Quellen für Allergene



## Allergene

**12.4 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme von *D. pteronyssinus* mit Kotpartikeln.** (Foto mit freundlicher Genehmigung von E. R. Tovey.)

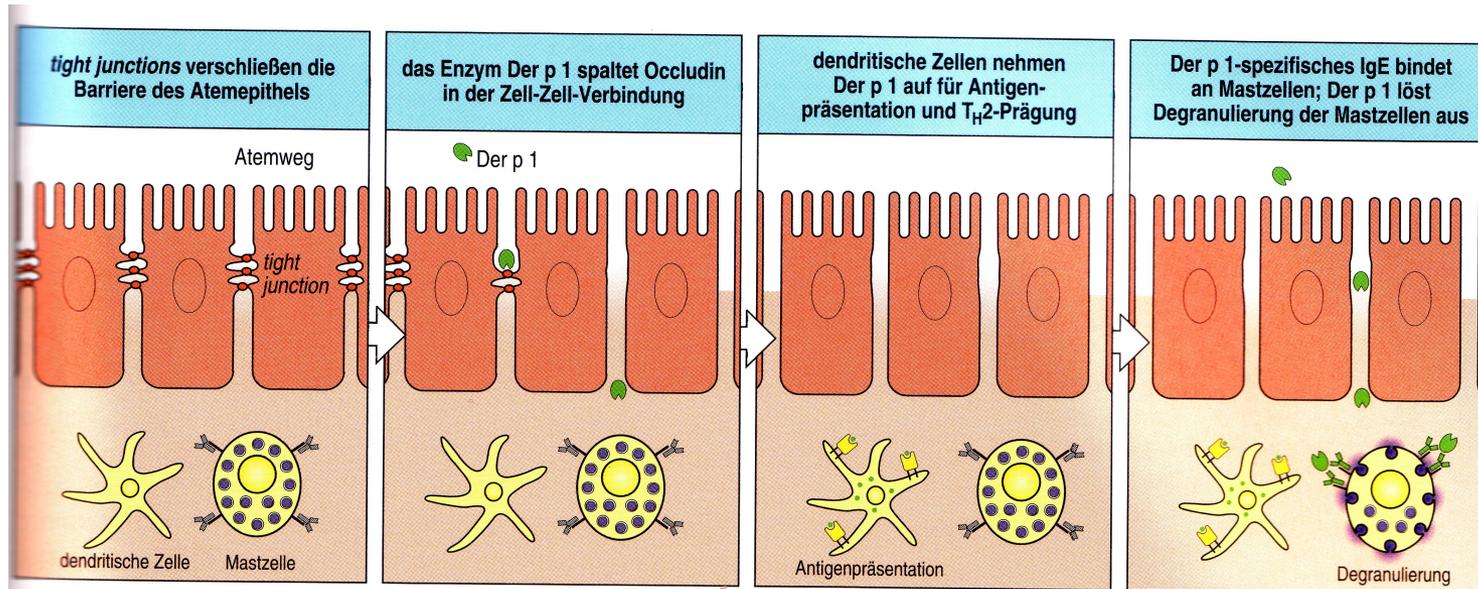


*Tabelle 50-1* Beispiel gereinigter und teilweise klonierter Allergene der Hausstaubmilbe (*Dermatophagoides pteronyssinus*) [89].

	Molekulargewicht (kD)	Funktion	Häufigkeit IgE-Bindung (%)
Der pI	25 (c-DNS)	Cystein Protease	80–100
Der pII	14 (c-DNS)	Lysozym	80–100
Der pIII	28/30	Trypsin	70–100
Der pIV	56–60	Amylase	40
Der pV	15 (c-DNS)	?	40
Der pVI	25	Chymotrypsin	40
Der pVII	22, 26, 28 (c-DNS)	?	40

Die gezeigten Allergene sind in ähnlicher Form auch in *D. farinae*, *D. microceras* wie auch in *Euroglyphus maynei* enthalten. Vorratsmilben und Hausstaubmilben haben vorwiegend unterschiedliche antigene Determinanten. Nur das Der pIII ist möglicherweise in homologer Form auch bei Vorratsmilben vertreten.

## Der p1: Allergen mit enzymatischer Aktivität



**12.5 Einige Allergene können aufgrund ihrer enzymatischen Aktivität Epithelbarrieren durchdringen.** Die festen Zell-Zell-Verbindungen (*tight junctions*) zwischen den Epithelzellen bilden die Epithelbarriere der Atemwege. Kotpartikel der Hausstaubmilbe *D. pteronyssimus* enthalten das proteolytische Enzym Der p 1, das als Allergen wirkt. Es spaltet das Protein Occludin, das an der Aufrechterhaltung der *tight junctions* beteiligt ist und zerstört dadurch die Barrierefunktion des Epithels. So können Antigene aus dem Kot hindurchgelangen und werden von dendritischen Zellen im Gewebe

unter dem Epithel aufgenommen. Die dendritischen Zellen werden aktiviert und wandern zu den Lymphknoten (nicht dargestellt), wo sie als antigenpräsentierende Zellen auftreten und die Erzeugung von T<sub>H</sub>2-Zellen stimulieren, die für Der p 1 spezifisch sind. Außerdem stimulieren die T<sub>H</sub>2-Zellen die Produktion von Der p 1-spezifischem IgE. Der p 1 kann dann direkt an die spezifischen IgE-Moleküle auf den residenten Mastzellen binden und so die Mastzellen aktivieren.

# IgE/Mastzell-vermittelte allergische Reaktionen

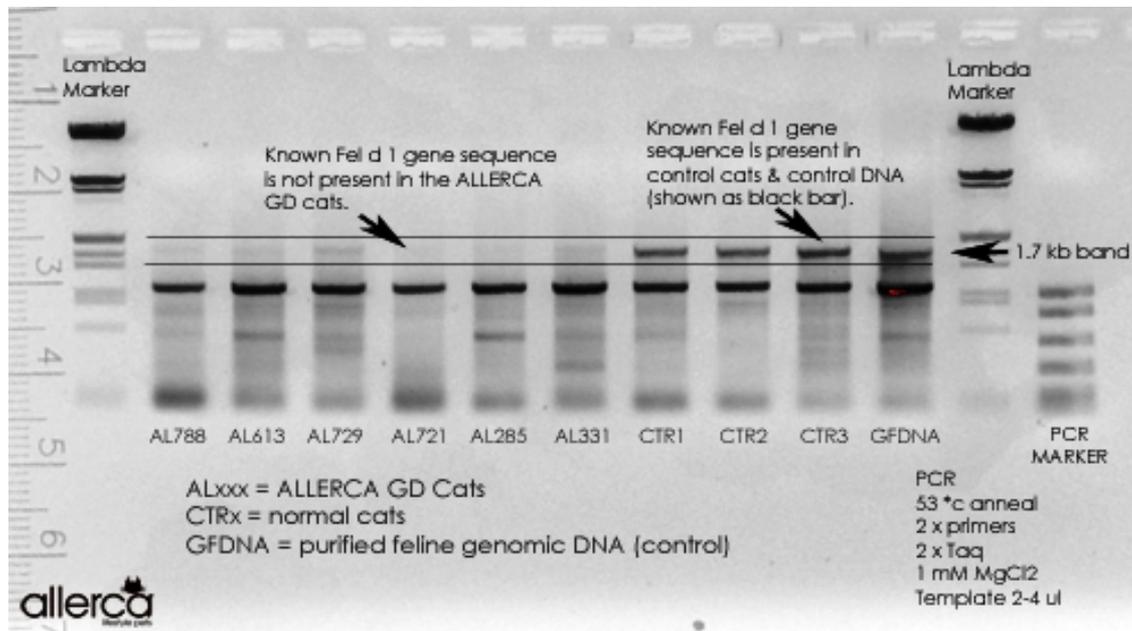
Syndrom	Verbreitete Allergene	Eintrittsweg	Reaktion
<b>Systemische Anaphylaxie</b>	Medikamente Gifte Erdnüsse	In den Blutkreislauf (Aufnahme durch Darm)	Ödeme, erhöhte Gefäßdurchlässigkeit, Verschluß der Atemwege, Kreislaufkollaps, Tod
<b>Quaddelbildung („Nesselsucht“)</b>	Insektenstiche Allergietests	Durch die Haut	Lokale Gefäßerweiterung und -durchlässigkeit
<b>Allergische Rhinitis („Heuschnupfen“)</b>	Pollen Staubmilbenkot	Durch Einatmen	Ödeme und Reizung der Nasenschleimhaut
<b>Allergisches Asthma</b>	Tierhaare Pollen Staubmilbenkot	Durch Einatmen	Verengung der Luftwege erhöhte Schleimproduktion Atemwegsentzündung
<b>Nahrungsmittelallergie</b>	Nüsse (div.) Schalentiere Milch Fisch etc.	Durch Verzehr	Erbrechen Durchfall Hautjucken syst. Anaphylaxis

## Allergene: Auf der Suche nach gemeinsamen Eigenschaften

Eigenschaften inhalierter Allergene, die IgE-Reaktionen fördern könnten, indem sie T <sub>H</sub> 2-Zellen aktivieren	
Protein	nur Proteine lösen T-Zell-Antworten aus
enzymatisch aktiv	Allergene sind häufig Proteasen
niedrige Dosis	begünstigt die Aktivierung IL-4-produzierender CD4-T-Zellen
niedriges Molekulargewicht	Allergen kann aus dem Partikel in den Schleim diffundieren
gute Löslichkeit	Allergen kann leicht aus dem Partikel herausgelöst werden
stabil	Allergen kann in getrocknetem Partikel wirksam bleiben
enthält Peptide, die an körpereigene MHC-Klasse-II-Moleküle binden	für die Aktivierung der T-Zellen bei einem ersten Kontakt ( <i>priming</i> ) notwendig

**12.3 Eigenschaften eingeatmeter Antigene.** In dieser Tabelle sind die typischen Eigenschaften von Antigenen aufgeführt, die durch die Atemluft in den Körper gelangen.

# Hypoallergene Haustiere



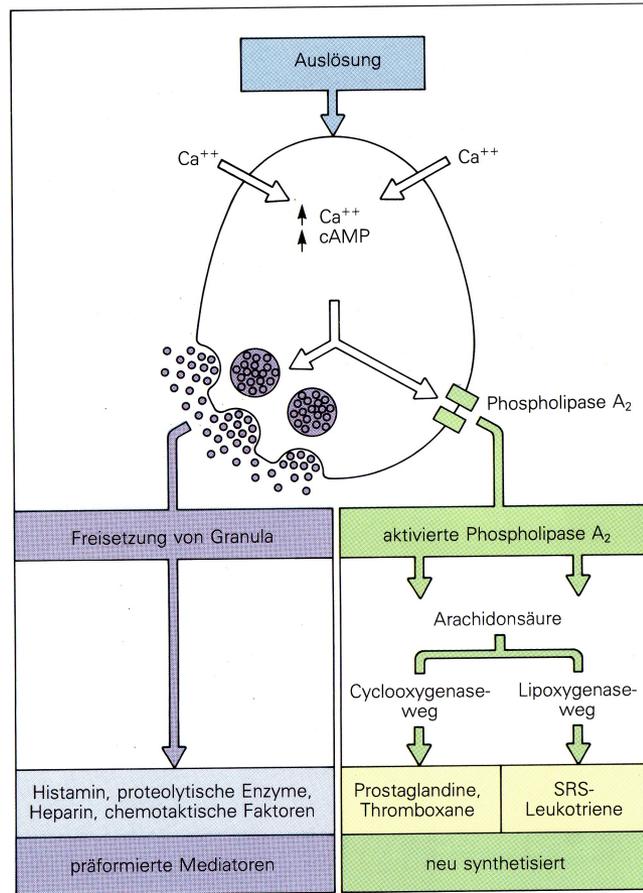
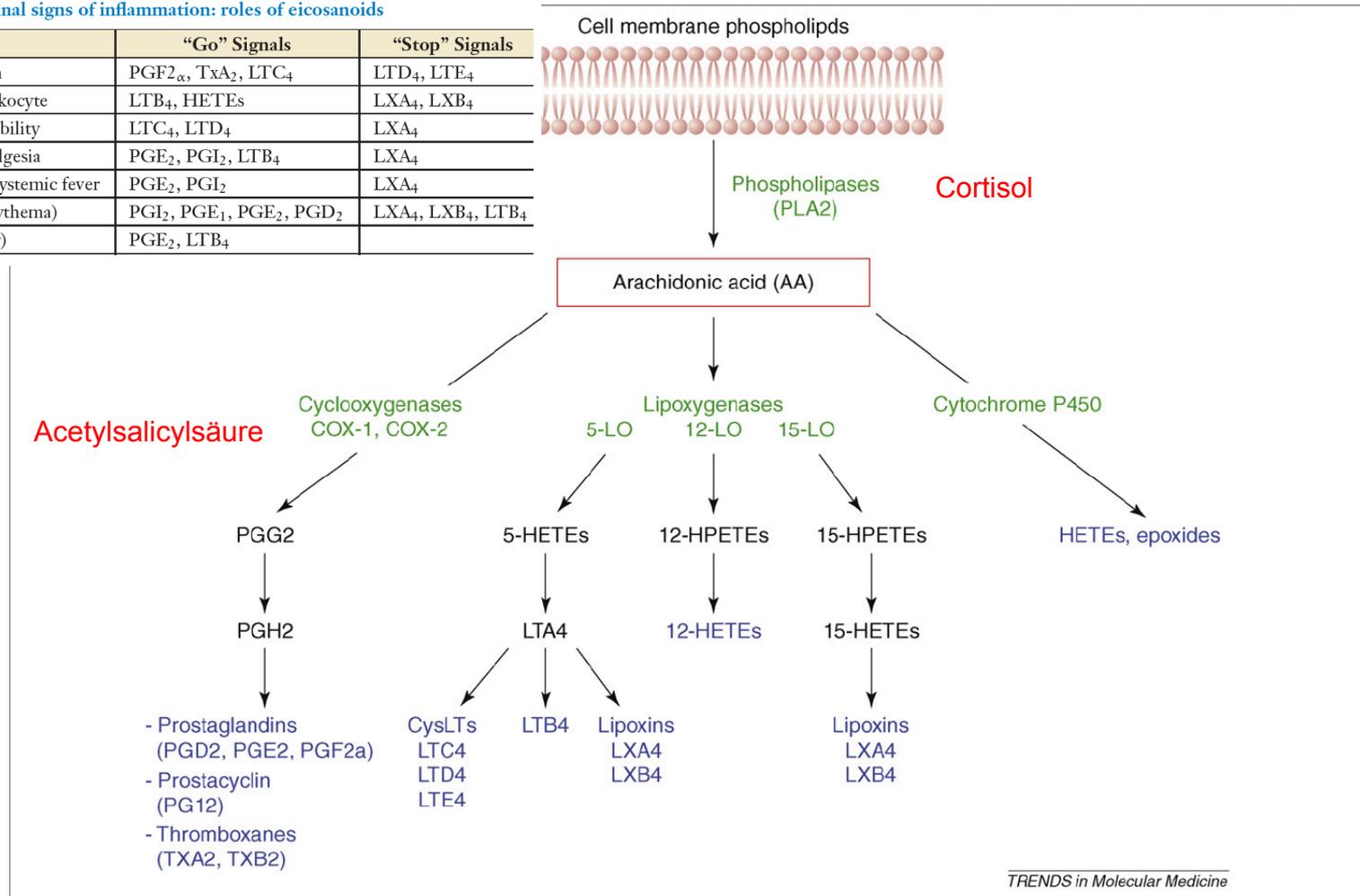


Abb. 19.20 **Aktivierung von Mastzellen 2.** Immunologische Stimuli (z. B. Antigen oder Anti-IgE) irritieren die Zellmembran der Mastzelle, führen zum Einstrom von  $Ca^{++}$ -Ionen und schaffen so die Voraussetzung für eine Degranulation. Es bilden sich Mikrotubuli, in denen die Granula zur Zellmembran wandern, mit ihr verschmelzen und auf diese Weise Mediatoren in den Interzellularraum abgeben können. Aufgrund der Veränderungen in der Plasmamembran setzt das Enzym Phospholipase A Arachidonsäure frei, die – je nach Typ der Mastzelle – durch Lipoxygenase oder Cyclooxygenase metabolisiert wird. Als neue Produkte entstehen Prostaglandin A<sub>2</sub>, Thromboxan A<sub>2</sub> (Cyclooxygenasereaktionsweg), SRS (besteht aus den Leukotrienen LTC<sub>4</sub> + LTD<sub>4</sub>) und das chemotaktische LTB<sub>4</sub> (Lipoxygenasereaktionsweg).

# Arachidonsäuremetabolite: Eicosanoide

**Table 1** Cardinal signs of inflammation: roles of eicosanoids

Signs	“Go” Signals	“Stop” Signals
Vasoconstriction	PGF <sub>2α</sub> , TxA <sub>2</sub> , LTC <sub>4</sub>	LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub>
Chemotaxis, leukocyte	LTB <sub>4</sub> , HETEs	LXA <sub>4</sub> , LXB <sub>4</sub>
Vascular permeability	LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub>	LXA <sub>4</sub>
Pain and hyperalgesia	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub>	LXA <sub>4</sub>
Local heat and systemic fever	PGE <sub>2</sub> , PGI <sub>2</sub>	LXA <sub>4</sub>
Vasodilation (erythema)	PGI <sub>2</sub> , PGE <sub>1</sub> , PGE <sub>2</sub> , PGD <sub>2</sub>	LXA <sub>4</sub> , LXB <sub>4</sub> , LTB <sub>4</sub>
Edema (swelling)	PGE <sub>2</sub> , LTB <sub>4</sub>	



**Figure 1.** Eicosanoid biosynthesis from AA. In response to a variety of non-specific activating stimuli, including cytokines, hormones and stress, AA is released from membrane phospholipids by phospholipases, especially cytosolic phospholipase A2 (cPLA2). Free AA can be converted to bioactive eicosanoids through the cyclooxygenase (COX), lipoxygenase (LOX) or P-450 epoxygenase pathways. LOX enzymes (5-LO, 12-LO, 15-LO) catalyse the formation of LTs, 12(S)hydroperoxyeicosatetraenoic acids and lipoxins (LXs), respectively. COX isozymes (constitutive COX-1 and inducible COX-2) catalyse the formation of PGH<sub>2</sub>, which is converted by cell-specific PG synthases to biologically active products, including PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> and TXA<sub>2</sub>, known collectively as prostanoids. The P-450 epoxygenase pathway catalyses the formation of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and epoxides. Reproduced from Ref. [23].

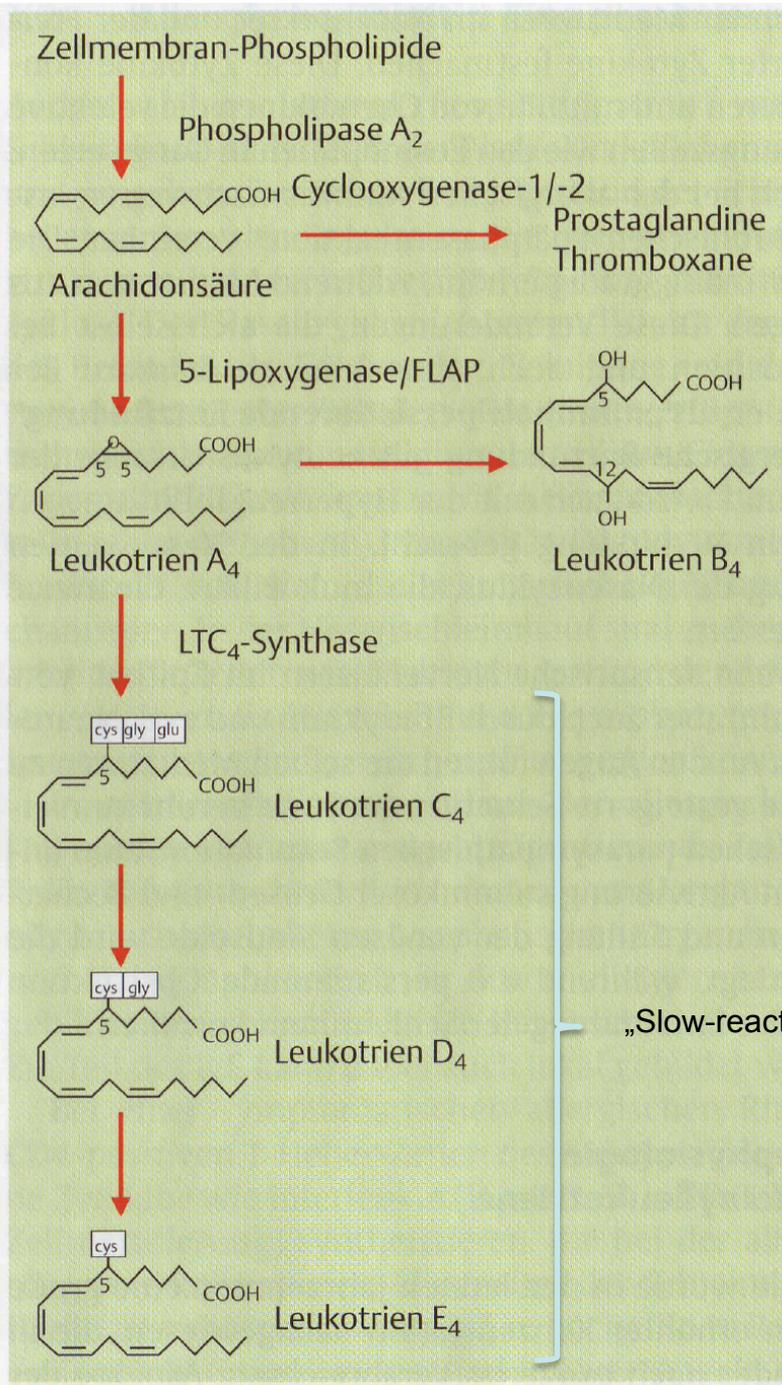


Abb. 3.1 Synthese der Cysteinylleukotriene aus der Arachidonsäure über den 5-Lipoxygenaseweg. Ebenfalls aus der Arachidonsäure entstehen mithilfe der Cyclooxygenasen die Prostaglandine und Thromboxane.

„Slow-reacting substance of anaphylaxis“

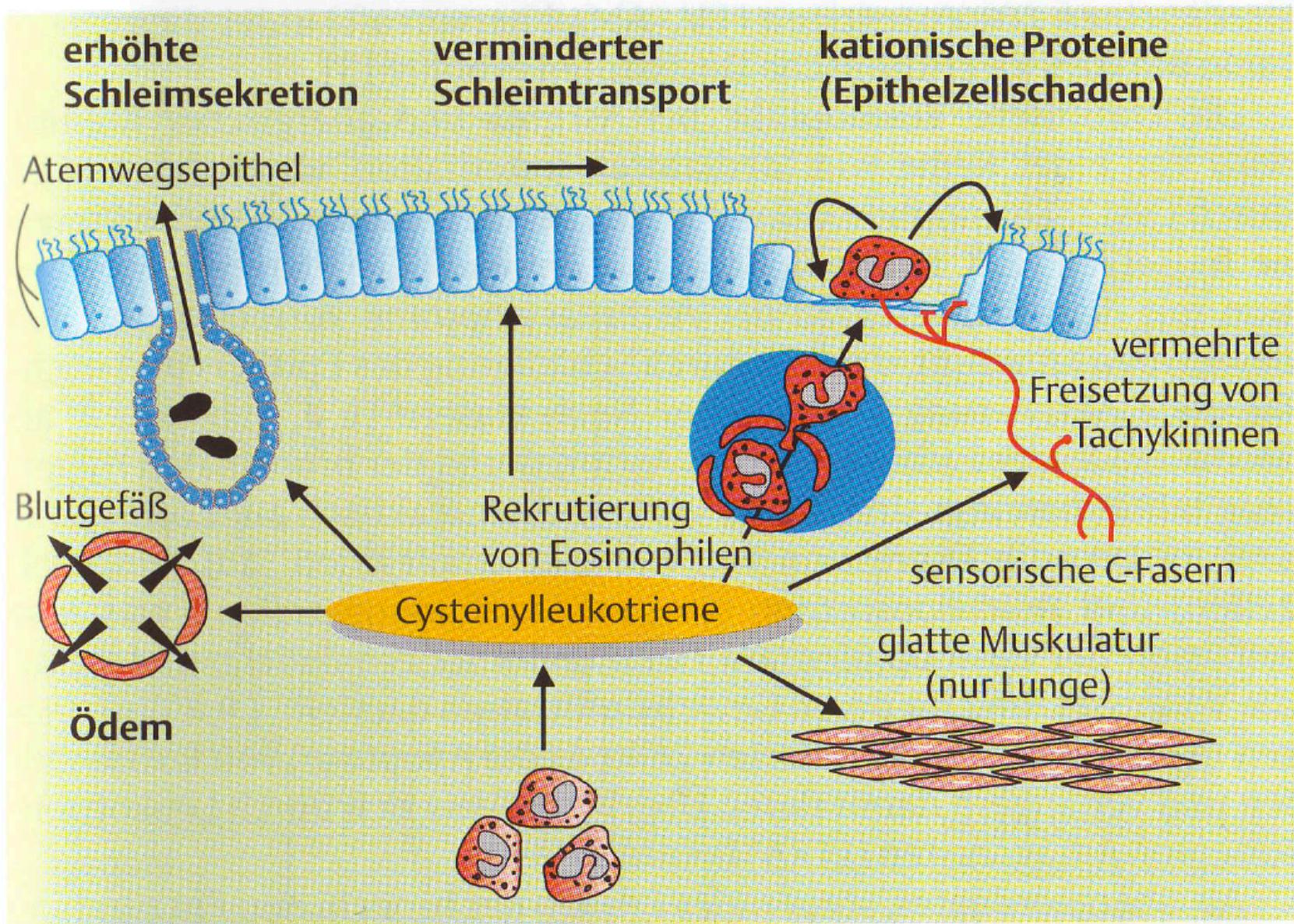


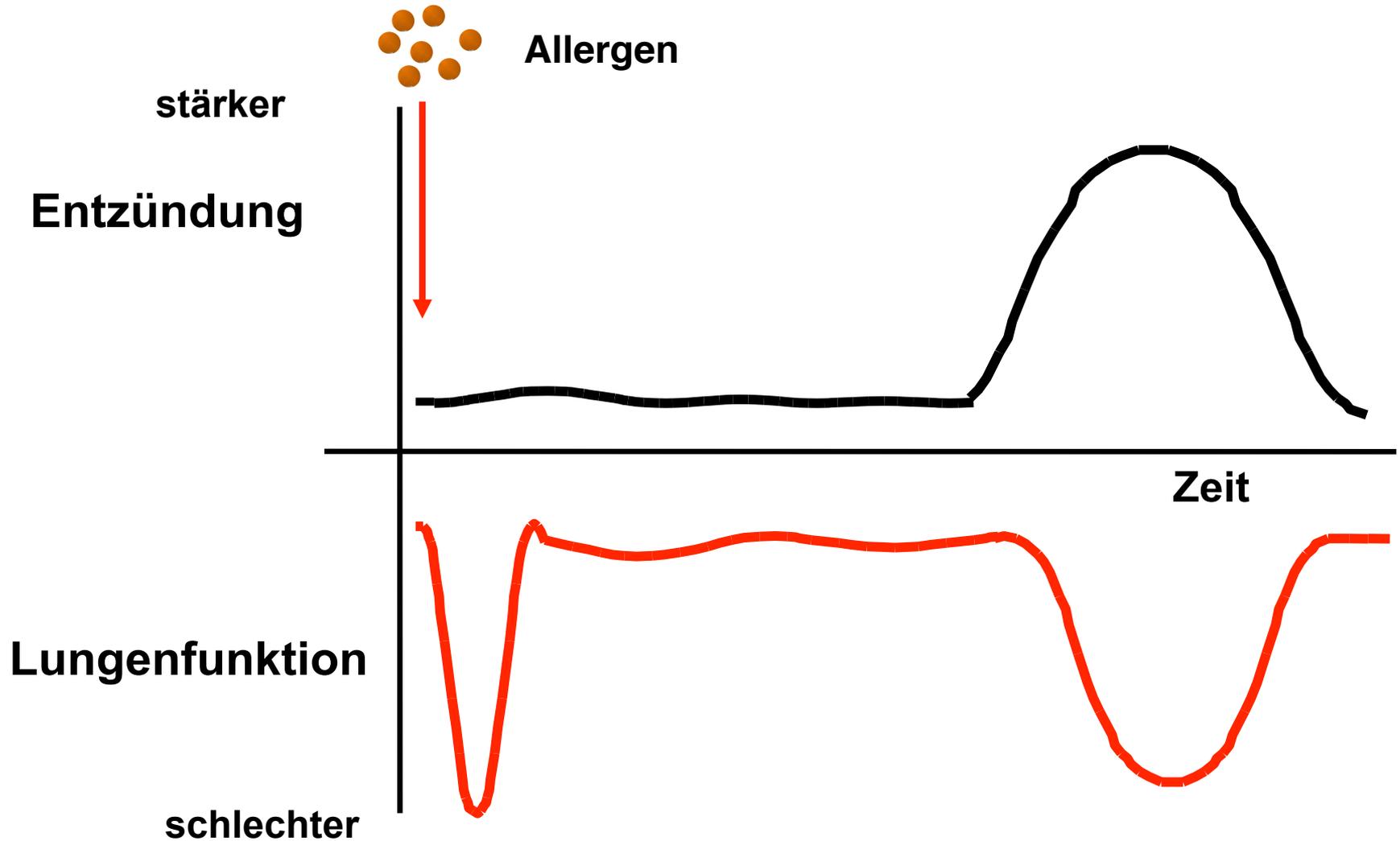
Abb. 3.2 Rolle der Cysteinylleukotriene in der Pathogenese von Asthma und allergischer Rhinitis.



**12.16 Die akute Reaktion bei allergischem Asthma führt zu einer  $T_H2$ -vermittelten chronischen Infektion der Atemwege.** Bei sensibilisierten Personen führt die Vernetzung spezifischer IgE-Moleküle an der Oberfläche von Mastzellen durch ein eingeatmetes Allergen dazu, dass die Mastzellen Entzündungsmediatoren freisetzen, welche die Gefäßdurchlässigkeit erhöhen, ein Zusammenziehen der Bronchialmuskulatur und eine verstärkte Schleimproduktion hervorrufen. Es kommt zu einem Einstrom von Entzündungszellen,

darunter auch eosinophilen und  $T_H2$ -Zellen, aus dem Blut. Aktivierte Mastzellen und  $T_H2$ -Zellen setzen Cytokine frei, welche die Aktivierung und Degranulierung der eosinophilen Zellen verstärken. Dadurch entstehen weitere Gewebeschäden und es strömen zusätzliche Entzündungszellen hinzu. Das Ergebnis ist eine chronische Entzündung, die zu irreparablen Schäden der Atemwege führen kann.

# Früh- und Spätreaktion



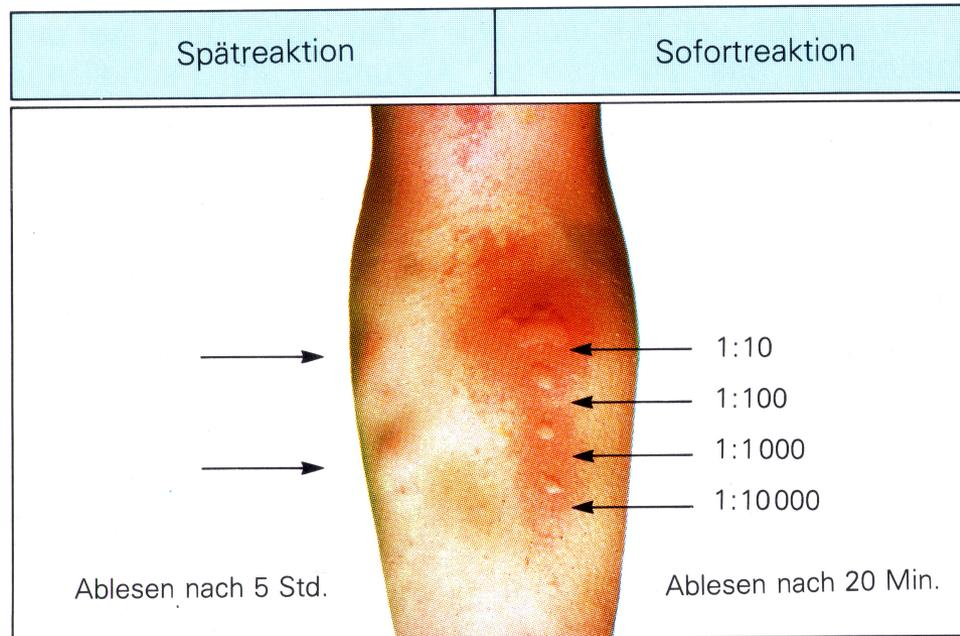


Abb. 19.24 **„Prick“-Test mit Gräserpollenallergen bei einem Patienten mit typischem Sommerheuschnupfen.** Der Test wurde 5 Stunden (links) und 20 Minuten (rechts) vor der Aufnahme durchgeführt. Der Test rechts ist eine typische Endpunkttitration einer Typ-I-Reaktion mit Rötung und Quaddelbildung. Die Spätphasenreaktion (links) ist nach 5 Stunden deutlich zu erkennen, besonders wenn ihr eine Sofortreaktion vorausgegangen ist. Es sind die Verdünnungsstufen des Allergens angegeben.

## „The Immunologist's dirty little secret“

**Natürliche allergene Proteine können das angeborene Immunsystem über „Pattern recognition receptors“ aktivieren !**

**Weil sie:**

- ➔ **Lipide binden können und TLRs aktivieren.**  
Der p 2 bindet an LPS, MD-2, CD14 und TLR4; ersetzt funktionell MD-2  
Fel d 1 und Can f 6 binden LPS und aktivieren TLR4 und TLR2
  
- ➔ **Über ihre Glykosylierungen an „C-type lectin receptors“ binden.**  
(Allergene aus Hausstaubmilbe, Pollen, Erdnus)
  
- ➔ **Durch Proteaseaktivität den proteaseaktivierenden Rezeptor PAR-2 aktivieren.**  
(Der p 2 und Der p 9 aktivieren PAR-2 in Lungenepithelzellen, diese setzen GM-CSF und Eotaxin frei)
  
- ➔ **Verunreinigende Substanzen enthalten, die als Adjuvantien wirken.**  
(„Pollen-associated lipid mediators“ (PALMs), wirken chemotaktisch, induzieren Th2-shift

# Entwicklung einer allergischen Entzündung: Neue Zellen, Cytokine und Konzepte

**Epithelzellen** haben „Pattern recognition receptors“ und produzieren nach Aktivierung:

„Danger signale“: Harnsäure, ATP, Lysophosphatidylsäure

„Reactive oxygen species“

GM-CSF

IL-1

IL-25

IL-33

TSLP (Thymic stromal lymphopoietin)

Th2 Polarisierung

Aktivierung  
Dendritischer Zellen

Chemokine zum Anlocken von Eosinophilen (Eotaxin) und T-Zellen (TARC, MDC)

**Innate Lymphoid Cells** entstehen im Knochenmark aus „common lymphoid progenitors“

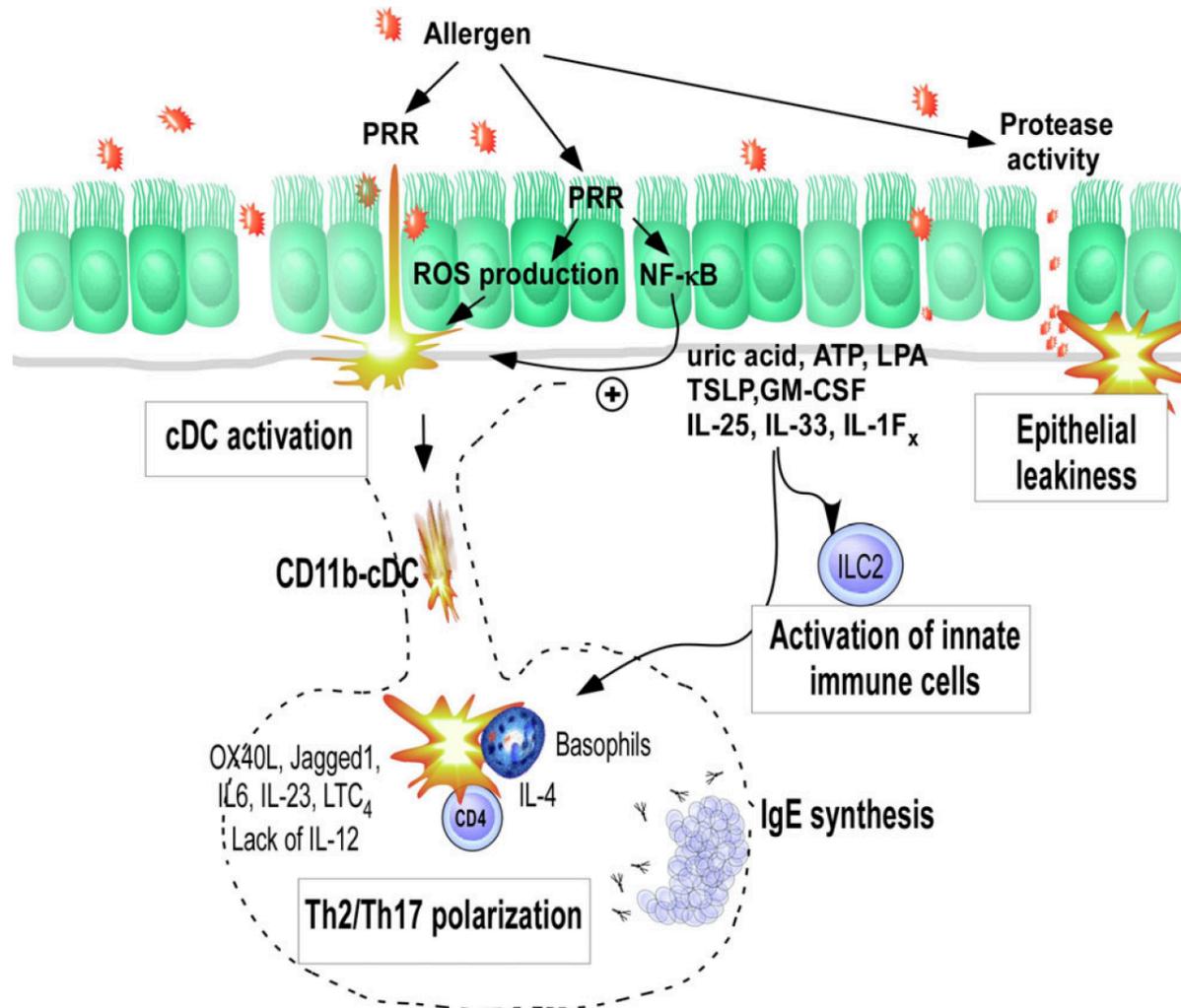
Lineage marker negative „non-B-non-T-cells“

Werden durch Chemokine zum Ort der Entzündung gelockt

Werden durch Cytokine aktiviert (IL-25, IL-33)

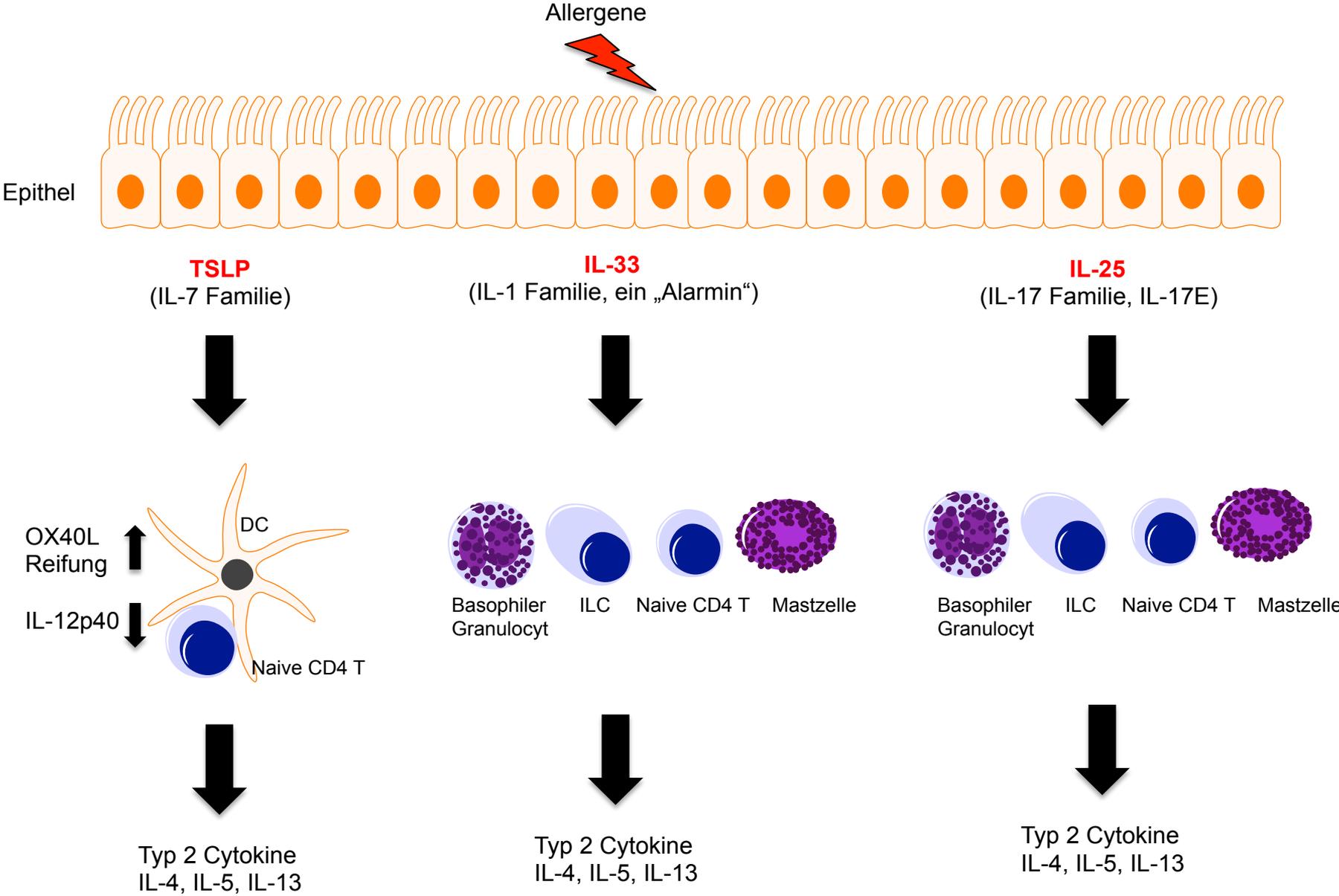
Sezernieren Th2 Cytokine: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13

## Epithelzellen haben nicht nur Barrierefunktion !



**Figure 2.** Mechanism of allergic sensitization. When allergens are inhaled, they can trigger various PRRs on epithelial cells and dendritic cells (DCs). This leads to the production of ROS and activation of NF-κB signaling in epithelial cells, and subsequently to production of various mediators such as uric acid, adenosine triphosphate, lysophosphatidyl acid, TSLP, GM-CSF, and various interleukins, including interleukin-1 family members. These endogenous danger signals and cytokines lead to activation of innate lymphoid cells (ILC) and conventional DCs (cDC) that move to the mediastinal nodes to induce Th1 and Th17 differentiation. Basophils also get activated and collaborate in the LN with cDCs to induce Th2 immunity by releasing IL-4.

# Allergene aktivieren angeborenes Immunsystem und führen zu Polarisierung von Typ 2 Antworten

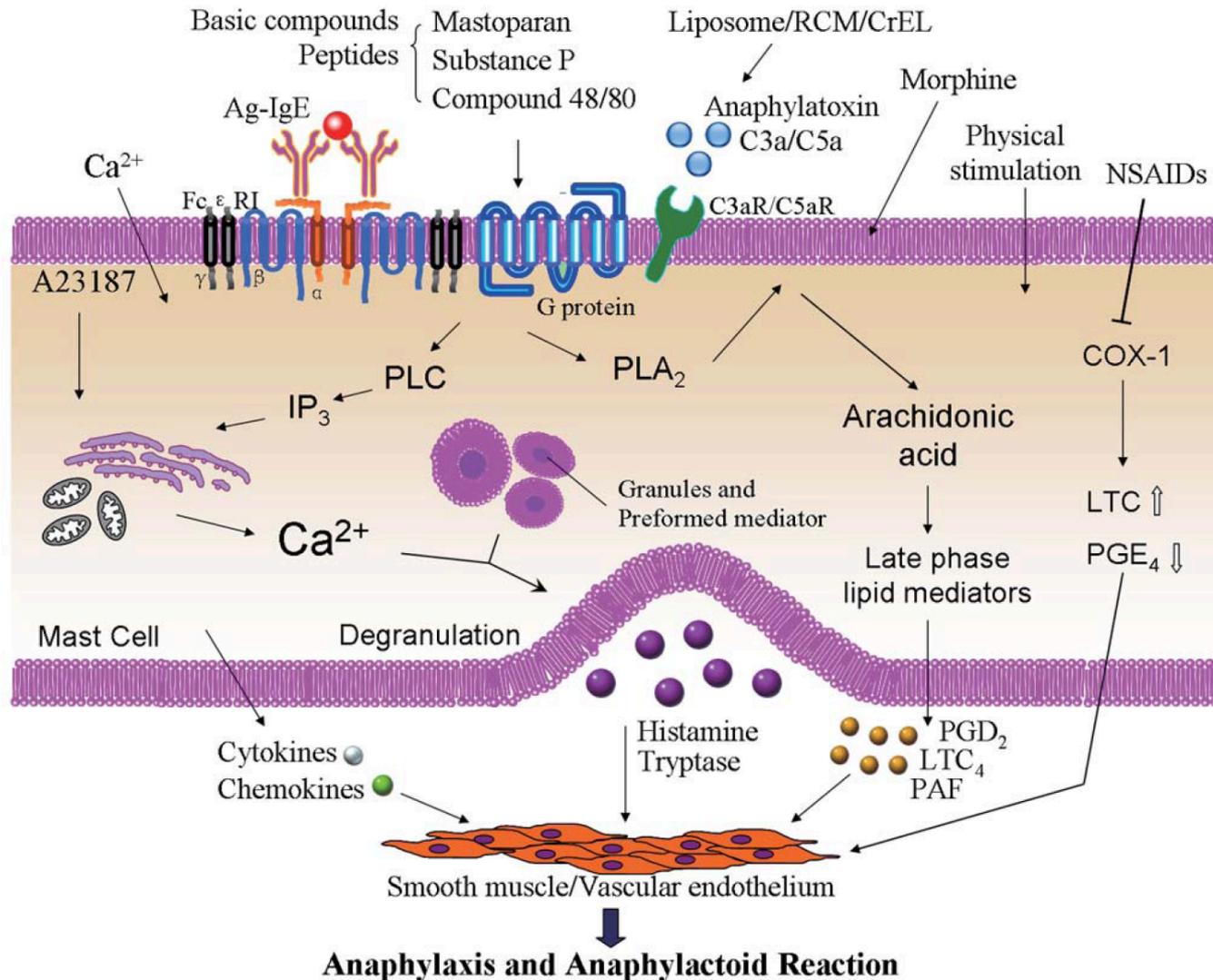


## Pseudoallergische oder anaphylaktoide Reaktionen

- ▶ Können 2/3 aller Überempfindlichkeiten des Soforttyps ausmachen
- ▶ Problematisch bei Nebenwirkungen von Medikamenten: 1/3 sind Überempfindlichkeiten des Soforttyps
- ▶ Symptome ähneln denen einer Typ I Allergie, **ABER:**
  - ◆ Reaktion schon bei Erstkontakt, ohne Sensibilisierung
  - ◆ Keine antigenspezifische Immunität, kein IgE

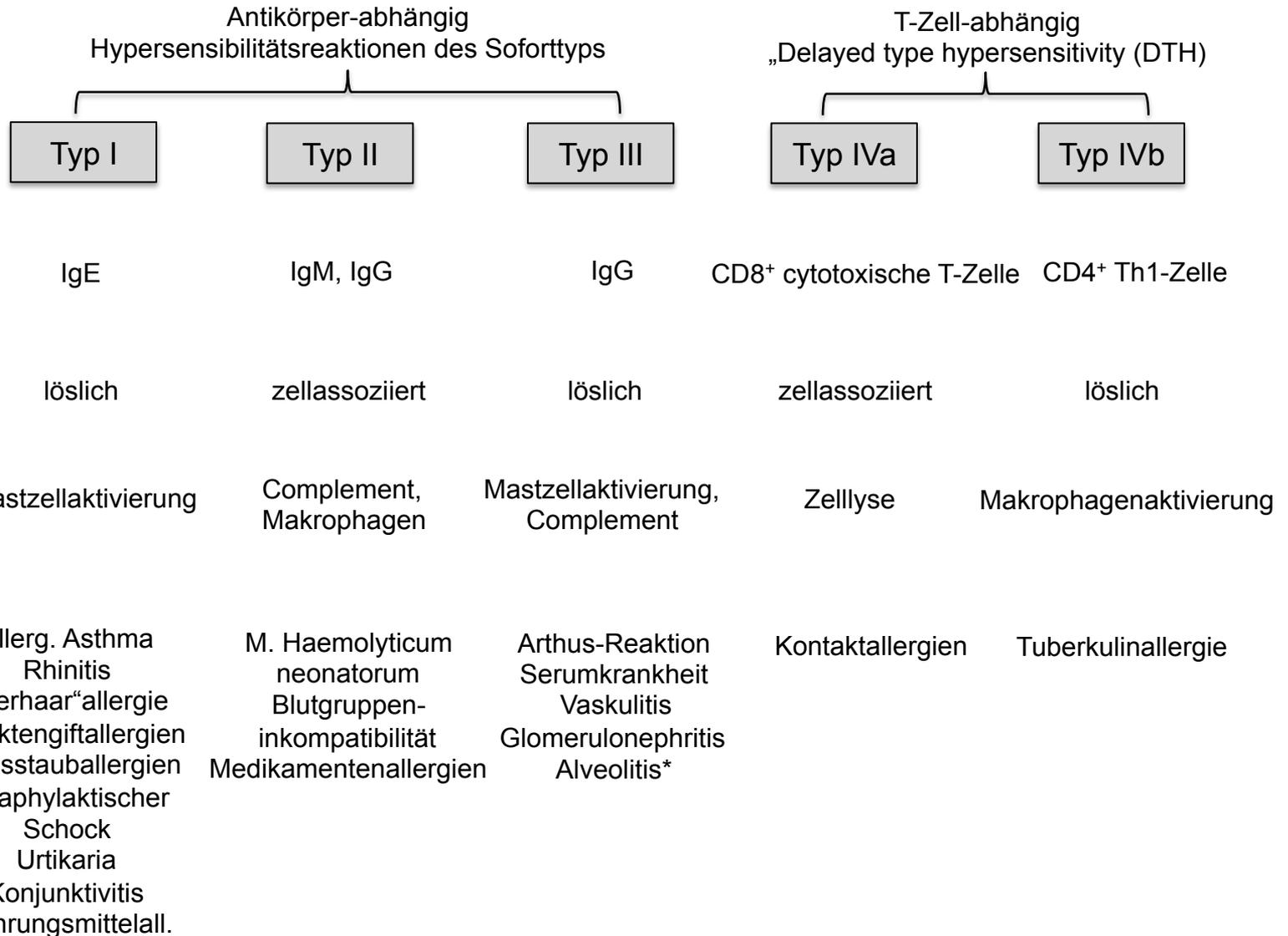
Auslöser:

- a) direkte Mastzellaktivatoren
- b) Complement-Aktivatoren (CARPA: Complement activation related pseudo-allergy)
- c) NSAIDs (Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)  
(verantwortlich für bis zu 25% aller medikamentösen Nebenwirkungen!)



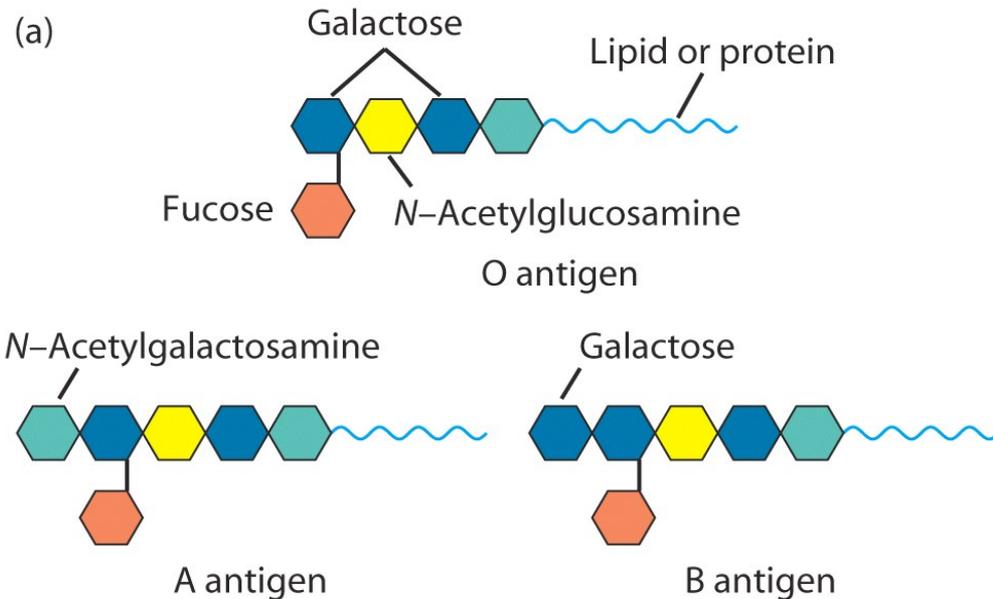
**Figure 1. Pathways and mediators of anaphylaxis and pseudo-allergic reaction.** Mast cells play a significant role in allergic and pseudo-allergic reactions. Activation of mast cells can be mediated both in an IgE dependent and independent manner, resulting in the release of preformed mediators such as histamine and tryptase, mediators newly synthesized such as PLD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub> and PAF, as well as cytokines and chemokines. G proteins are involved in the activation of mast cells induced by basic compounds and peptides. Mast cells can also be activated *via* the complement activation pathways.

## Anaphylaktische Reaktionen: Einteilung nach Coombs & Gell (1963)



\* Farmerlunge, Bäckerlunge, Winzerlunge, Taubenzüchterkrankheit

## Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ II: Transfusionsreaktion



(b)

Genotype	Blood-group phenotype	Antigens on erythrocytes ( <i>agglutinins</i> )	Serum antibodies ( <i>isohemagglutinins</i> )
AA or AO	A	A	Anti-B
BB or BO	B	B	Anti-A
AB	AB	A and B	None
OO	O	None	Anti-A and anti-B

**Isohämagglutinine: IgM; entstanden durch Reaktion auf körpereigene Antigene**

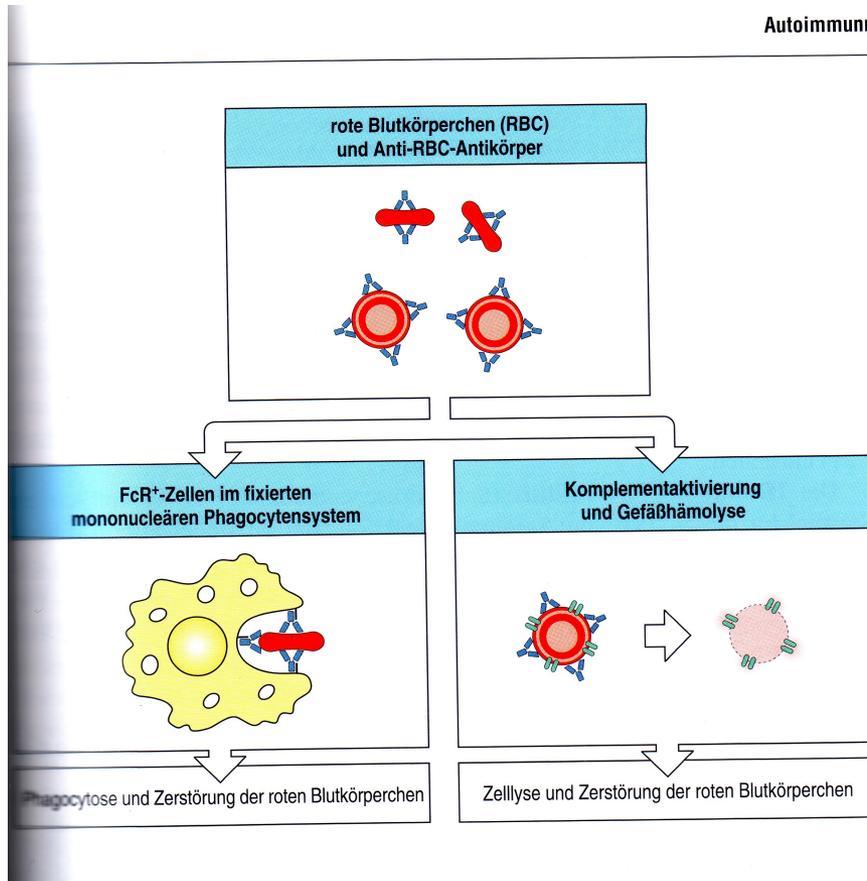
# Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ II: Transfusionsreaktion

## Komplement-vermittelte Lyse von Erythrocyten ausgelöst durch IgM Isohämagglutinine



Fieber, Schüttelfrost, lokale Blutgerinnung, Hämoglobin im Urin

Autoimmunreaktionen sind gegen körpereigene Antigene gerichtet



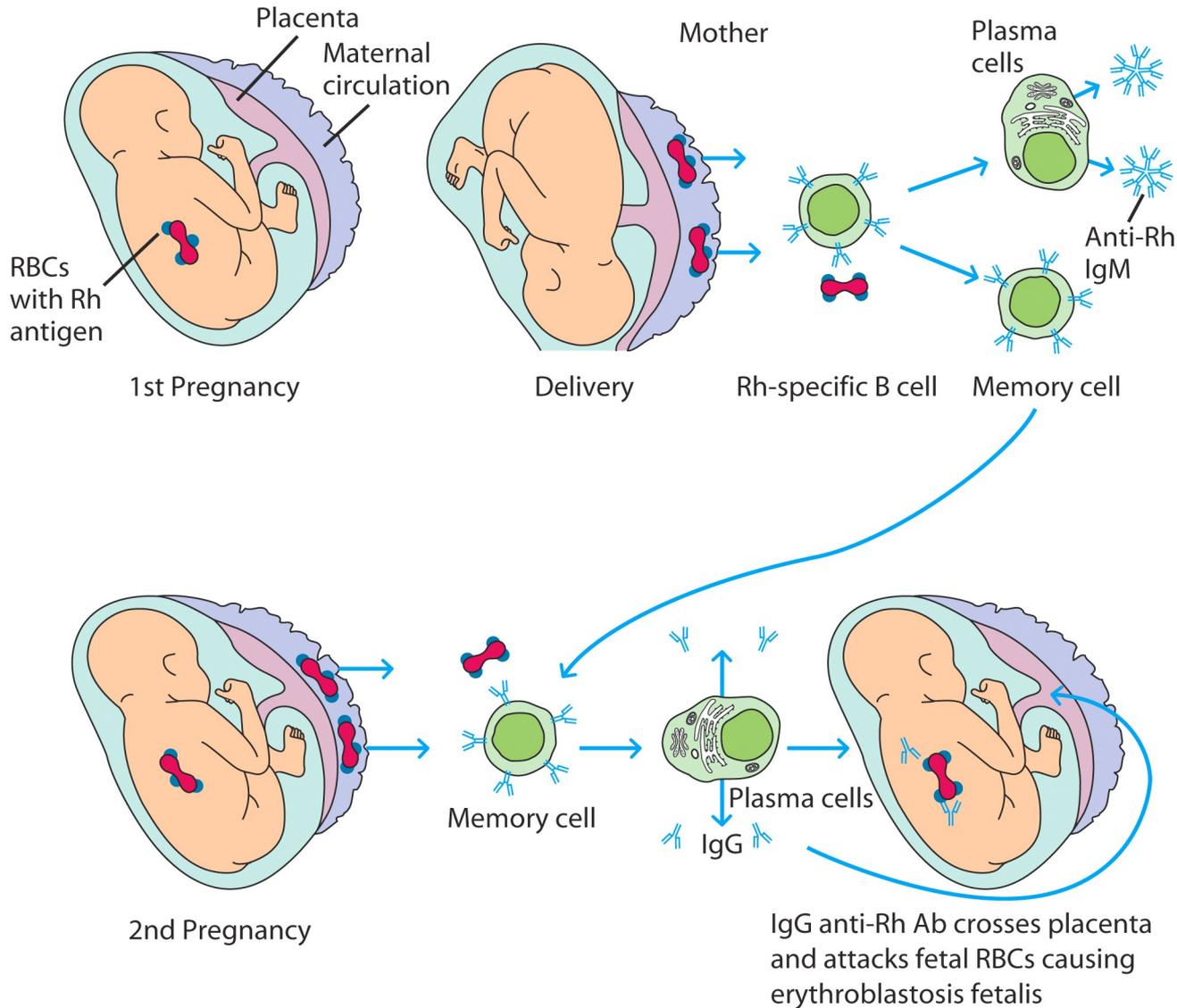
**13.8 Antikörper gegen Zelloberflächenantigene können Zellen zerstören.** Bei der autoimmunen hämolytischen Anämie werden die roten Blutkörperchen, die mit IgG-Autoantikörpern gegen ein Zelloberflächenantigen bedeckt sind, über die Aufnahme durch Fc-Rezeptor-tragende Makrophagen im System fixierter mononucleärer Phagozyten schnell aus dem Blutkreislauf entfernt (links). Rote Blutkörperchen, die mit IgM-Autoantikörpern bedeckt sind, binden C3 und werden durch CR1- und CR3-tragende Makrophagen ebenfalls im fixierten mononucleären Phagocytensystem zerstört (nicht dargestellt). Die Aufnahme und die Beseitigung der roten Blutkörperchen durch diese Mechanismen finden vor allem in der Milz statt. Die Bindung bestimmter seltener Autoantikörper, die das Komplement besonders effizient fixieren, führt zur Bildung von membranangreifenden Komplexen auf den roten Blutkörperchen, was in den Blutgefäßen zu einer Hämolyse führt (rechts).

# Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ II: Transfusionsreaktion

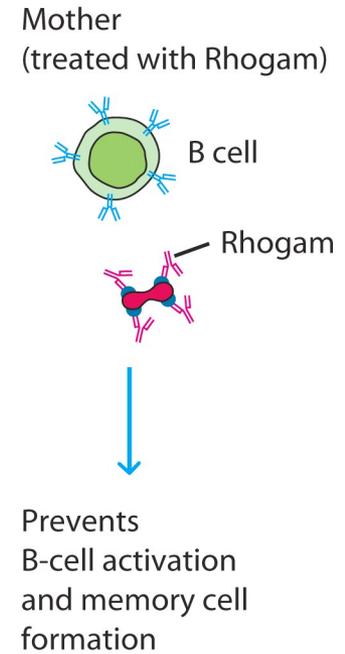
## Verzögerte hämolytische Transfusionsreaktionen:

- ➔ **ABO-System kompatibel**
- ➔ **Bildung von IgG Antikörpern mehrere Tage nach Transfusion gegen andere Blutgruppenantigene (Rhesus, Kidd, Kell, Duffy)**
- ➔ **IgG weniger effektiv als IgM bei Komplementaktivierung**
- ➔ **Bevorzugt Opsonisierung durch Komplement und Phagozytose der Erythrocyten**

### DEVELOPMENT OF ERYTHROBLASTOSIS FETALIS (WITHOUT RHOGAM)



### PREVENTION (WITH RHOGAM)



Rhogam: Anti-Rhesus Antikörper.  
Lysiert fötale Erythrocyten  
Wird Mutter unmittelbar nach  
Erstgeburt verabreicht

# Hypersensibilitätsreaktionen Typ II gegen Medikamente

- **Seltene Reaktionen gegen z.B.:**  
**Penicillin (Antibiotikum), Methyldopa (Blutdrucksenker), Chinidin (gegen Herzrhythmusstörungen)**
- **Medikamente binden unspezifisch an Zelloberfläche, induzieren Bildung von IgG-Antikörpern (Hapten-Carrier)**
- **Zerstörung von Erythrocyten (hämolytische Anämie) oder Thrombocyten (Thrombocytopenie)**
- **Entfernung der Zellen hauptsächlich durch Makrophagen (Fcγ-Rezeptoren)**

## Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ III: Immunkomplex-vermittelt

Klassisch (Clemens von Pirquet, 1911):

**Serumkrankheit** nach Gabe von Pferdeserum gegen Tetanus und Diphtherie (passive Immunisierungen)

Symptome: Fieber, Vasculitis, Glomerulonephritis, Arthritis

Erscheinen 1 Woche nach erster Seruminjektion, auch nach Injektion von Serum ohne „Antitoxine“

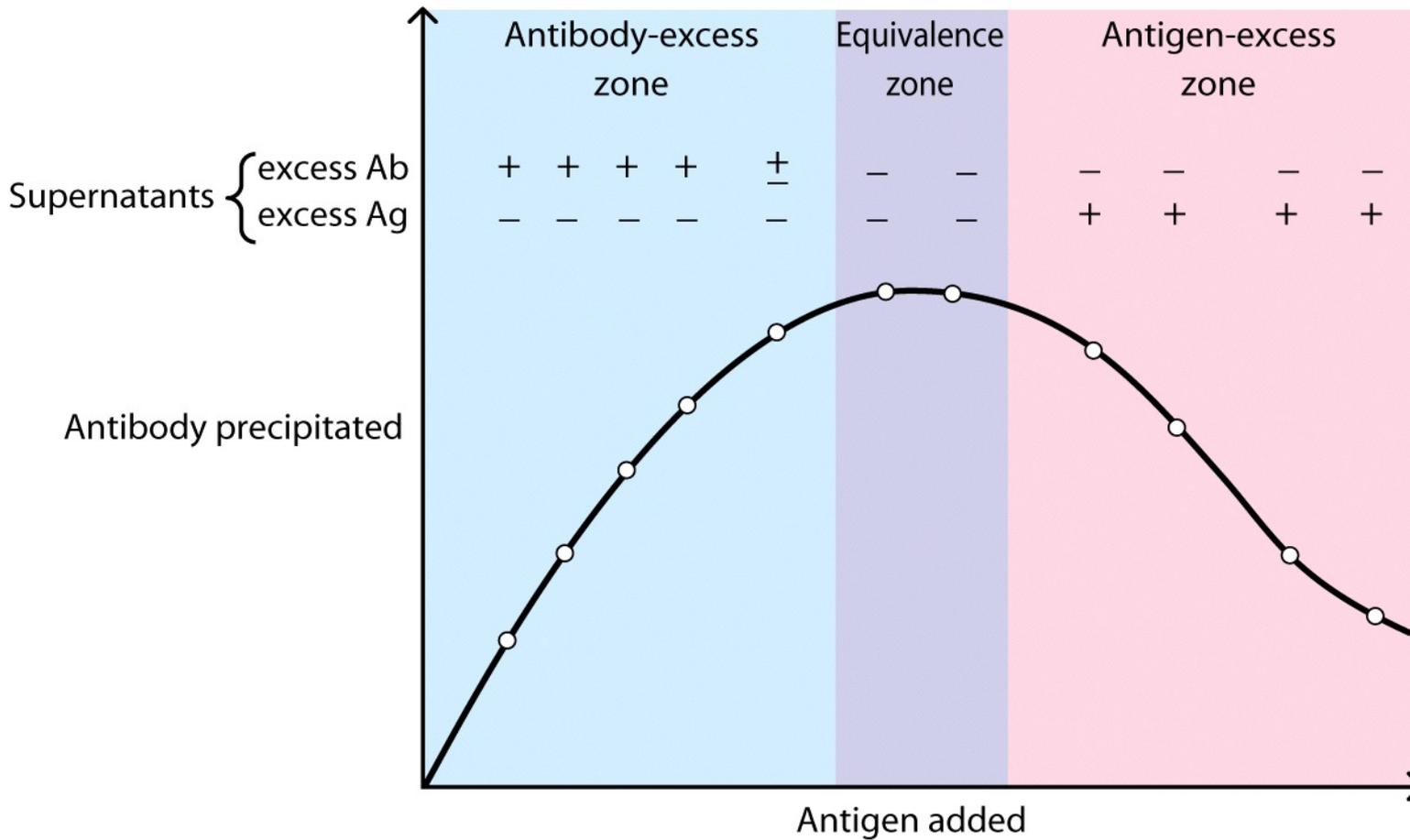
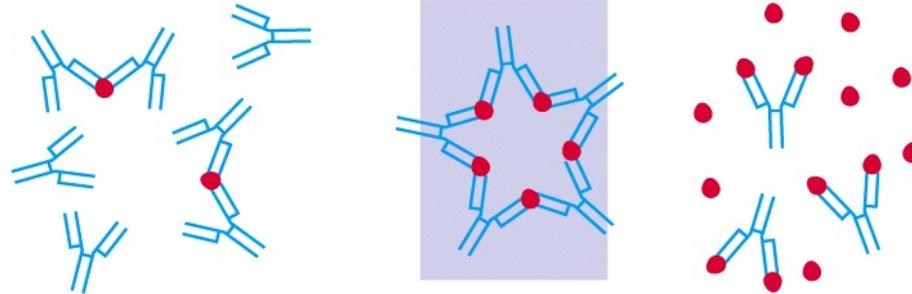
Rasches Erscheinen der Symptome bei wiederholter Injektion

➔ Ablagerung der Immunkomplexe in kleinen Gefäßen, Gelenken und in der Niere

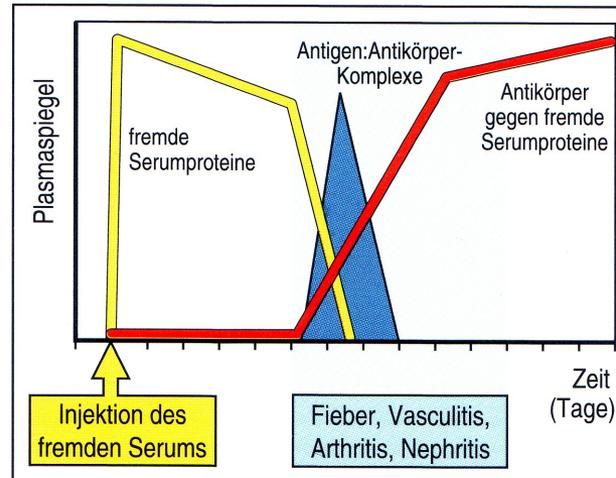


**Fig. 30.4 Hemorrhaging of the skin in the course of a serum sickness reaction.**

# Präzipitationskurve nach Landsteiner



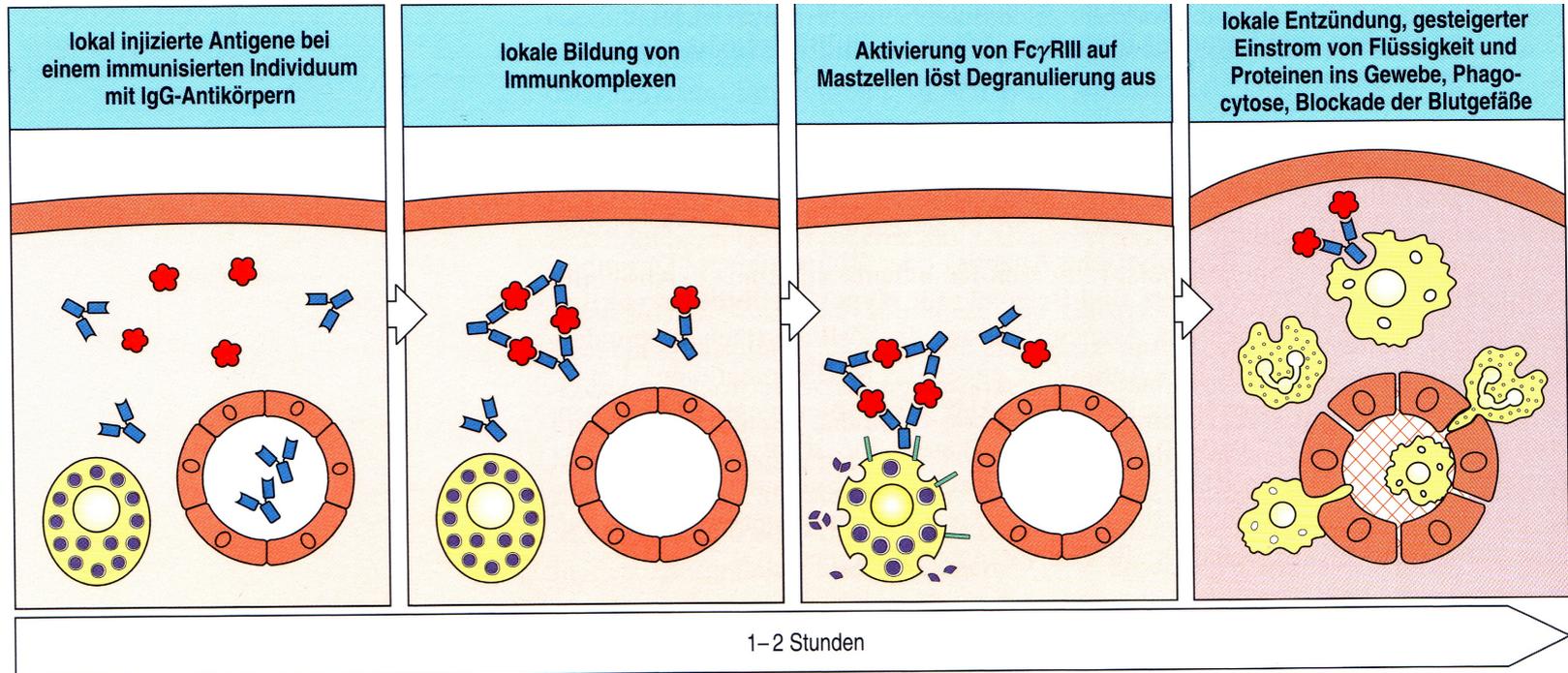
## Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ III: Immunkomplex-vermittelt



**12.20 Die Serumkrankheit ist ein klassisches Beispiel für ein vorübergehendes, von Immunkomplexen vermitteltes Syndrom.** Die Injektion fremder Proteine führt zu einer Antikörperreaktion. Diese Antikörper bilden mit den zirkulierenden fremden Proteinen Immunkomplexe. Diese wiederum aktivieren das Komplementsystem und Phagozyten, induzieren Fieber und werden in kleinen Gefäßen abgelagert, was zu Vasculitis, Nephritis und Arthritis führt. Diese Symptome sind vorübergehend und gehen zurück, wenn das fremde Protein beseitigt ist.

# Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ III: Immunkomplex-vermittelt

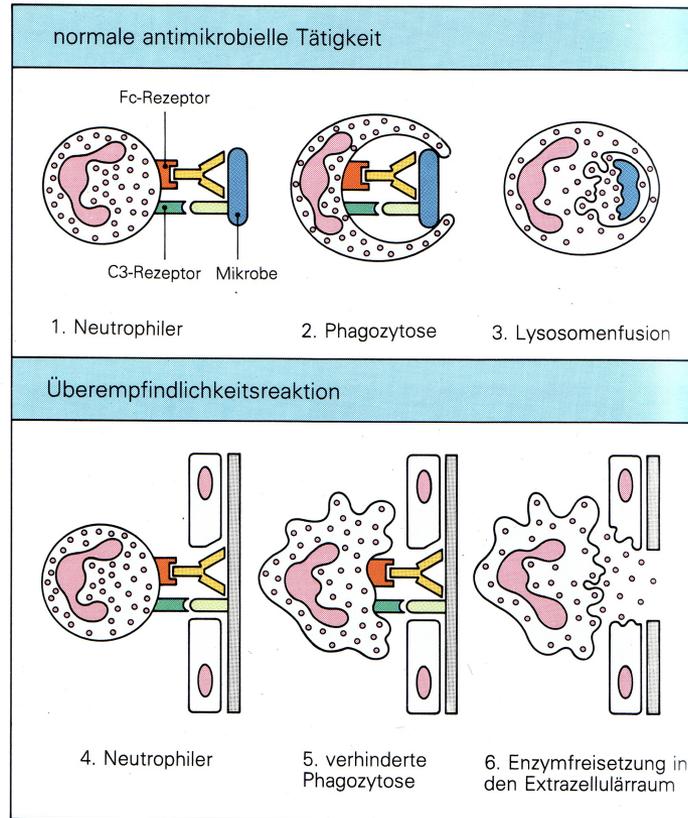
Mechanismus: Immunkomplexe aktivieren Mastzellen über Fc $\gamma$ RIII



**12.19 Die Ablagerung von Immunkomplexen im Gewebe verursacht lokale Entzündungsreaktionen (Typ III- oder Arthus-Reaktion).** Haben Personen bereits Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen gebildet, führt dessen Injektion in die Haut zur Bildung von Immunkomplexen mit IgG-Antikörpern, die aus den Kapillaren herausdiffundiert sind. Da die Allergendosis niedrig ist, entstehen

die Immunkomplexe nur in der Nähe der Injektionsstelle, wo sie Mastzellen aktivieren, die Fc $\gamma$ -Rezeptoren (Fc $\gamma$ RIII) tragen. Als Ergebnis der Mastzellaktivierung wandern inflammatorische Zellen in die Region ein, und die Gefäßpermeabilität und der Blutfluss werden erhöht. Blutplättchen sammeln sich an und führen schließlich zum Gefäßverschluss.

# Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ III: Immunkomplex-vermittelt



Gewebeschädigung durch „frustrierten“ Granulocyten

Abb. 20.8 **Mechanismen der Zellschädigung.** Bei der Überempfindlichkeitsreaktion gehen Neutrophile gegen Körperzellen im Prinzip genauso vor wie gegen Bakterien (1): Ein Neutrophiler bindet an die Fc- und C3-Rezeptoren der Mikrope. Diese wird phagozytiert (2) und nach Entstehung des Phagozytosoms verdaut (3). Bei der Überempfindlichkeitsreaktion wird die mit Antikörpern umhüllte Wirtszelle in ähnlicher Weise phagozytiert; ist das Ziel, z. B. eine Basalmembran (4) für eine Phagozytose zu groß (5), behilft sich der Neutrophile damit, daß er seine Lysosomen nach außen freisetzt, wodurch auch Zellen in der Nachbarschaft geschädigt werden (6).

## Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ III: Immunkomplex-vermittelt

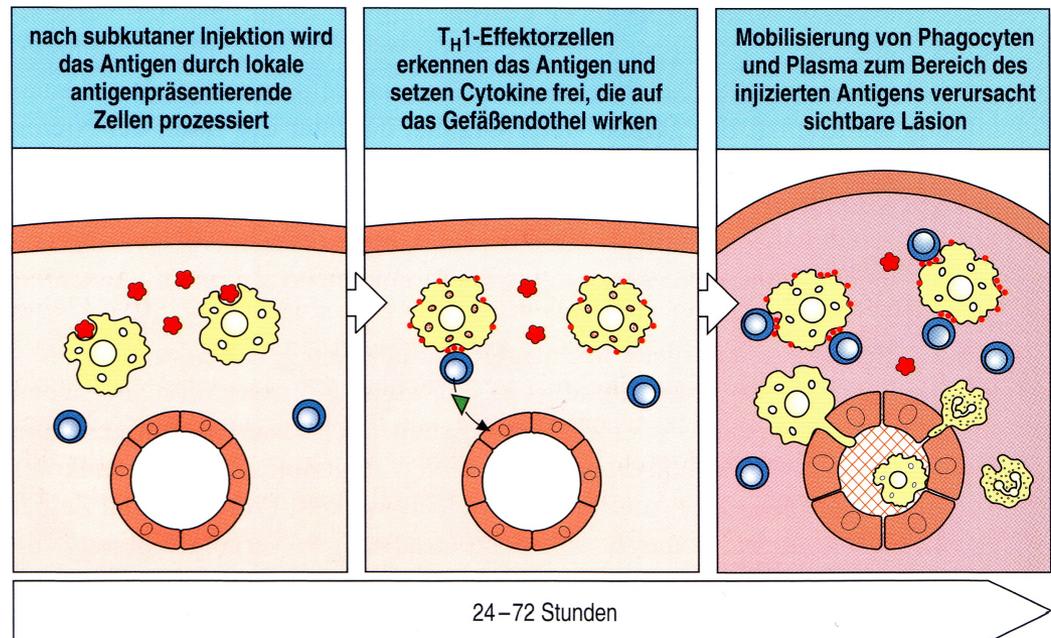
Route	Resulting disease	Site of immune complex deposition
Intravenous (high dose)	Vasculitis	Blood vessel walls
	Nephritis	Renal glomeruli
	Arthritis	Joint spaces
Subcutaneous	Arthus reaction	Perivascular area
Inhaled	Farmer's lung	Alveolar/capillary interface

**Fig. 30.5** The dose and route of antigen delivery determines the pathology observed in type III allergic reactions.

## Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ IV: T-Zell-vermittelt

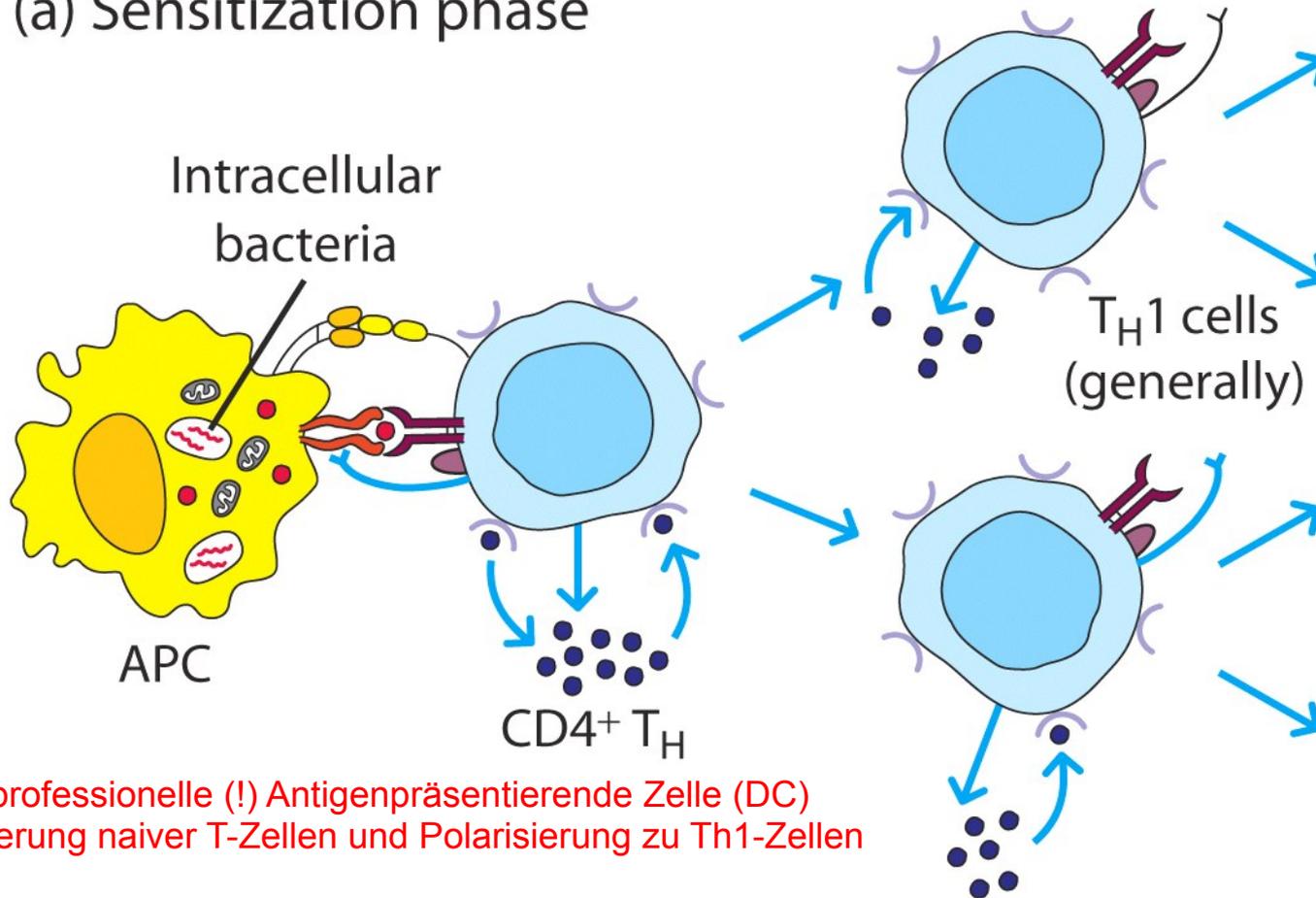
- ➔ „Delayed-type hypersensitivity“ (DTH)
- ➔ Wird nicht durch Antikörper vermittelt (Typ I, III, III), sondern durch antigenspezifische T-Zellen
- ➔ Klassisch: „Tuberkulin-Reaktion“ (Robert Koch, 1890) gegen *Mycobacterium tuberculosis*  
Lokale Entzündung nach i. d. Injektion von Lysaten aus Mycobakterien
- ➔ Effektorzelle: Makrophage

**12.22 Die Phasen einer Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ.** Die erste Phase umfasst die Aufnahme, die Verarbeitung und das Vorzeigen des Antigens durch lokale antigenpräsentierende Zellen. In der zweiten Phase wandern  $T_H1$ -Zellen, die durch einen vorhergehenden Kontakt mit dem Antigen geprägt wurden, an die Injektionsstelle und werden aktiviert. Da diese spezifischen Zellen sehr selten sind und die Entzündung zu schwach ist, als dass sie Zellen anlocken würde, kann es mehrere Stunden dauern, bis eine T-Zelle mit der richtigen Spezifität an die Stelle gelangt. Diese setzt dann Botenmoleküle frei, die lokale Endothelzellen aktivieren, auf diese Weise inflammatorische Zellen, hauptsächlich Makrophagen, anlocken und die Ansammlung von Flüssigkeit und Proteinen an der Injektionsstelle verursachen. In diesem Stadium ist die Schädigung erkennbar.



# Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ IV: T-Zell-vermittelt

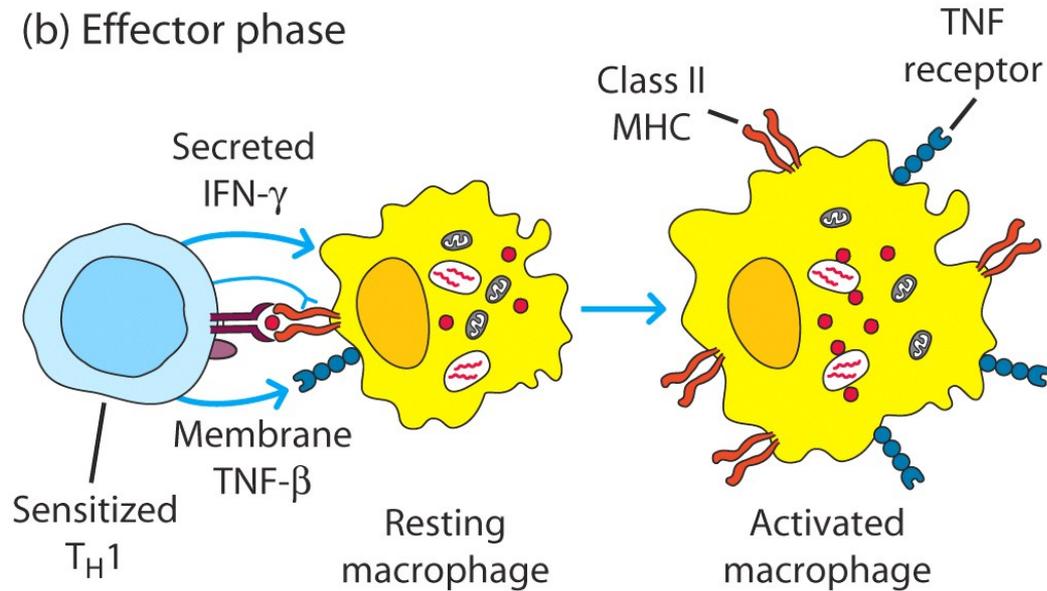
## (a) Sensitization phase



Infizierte professionelle (!) Antigenpräsentierende Zelle (DC) bewirkt Aktivierung naiver T-Zellen und Polarisierung zu Th1-Zellen

# Hypersensibilitätsreaktionen vom Typ IV: T-Zell-vermittelt

(b) Effector phase



$T_H1$  secretions:

Cytokines: IFN- $\gamma$ , TNF- $\beta$ , IL-2,  
IL-3, GM-CSF

Chemokines: IL-8, MCAF, MIF

Effects of macrophage  
activation:

↑ Class II MHC  
molecules

↑ TNF receptors

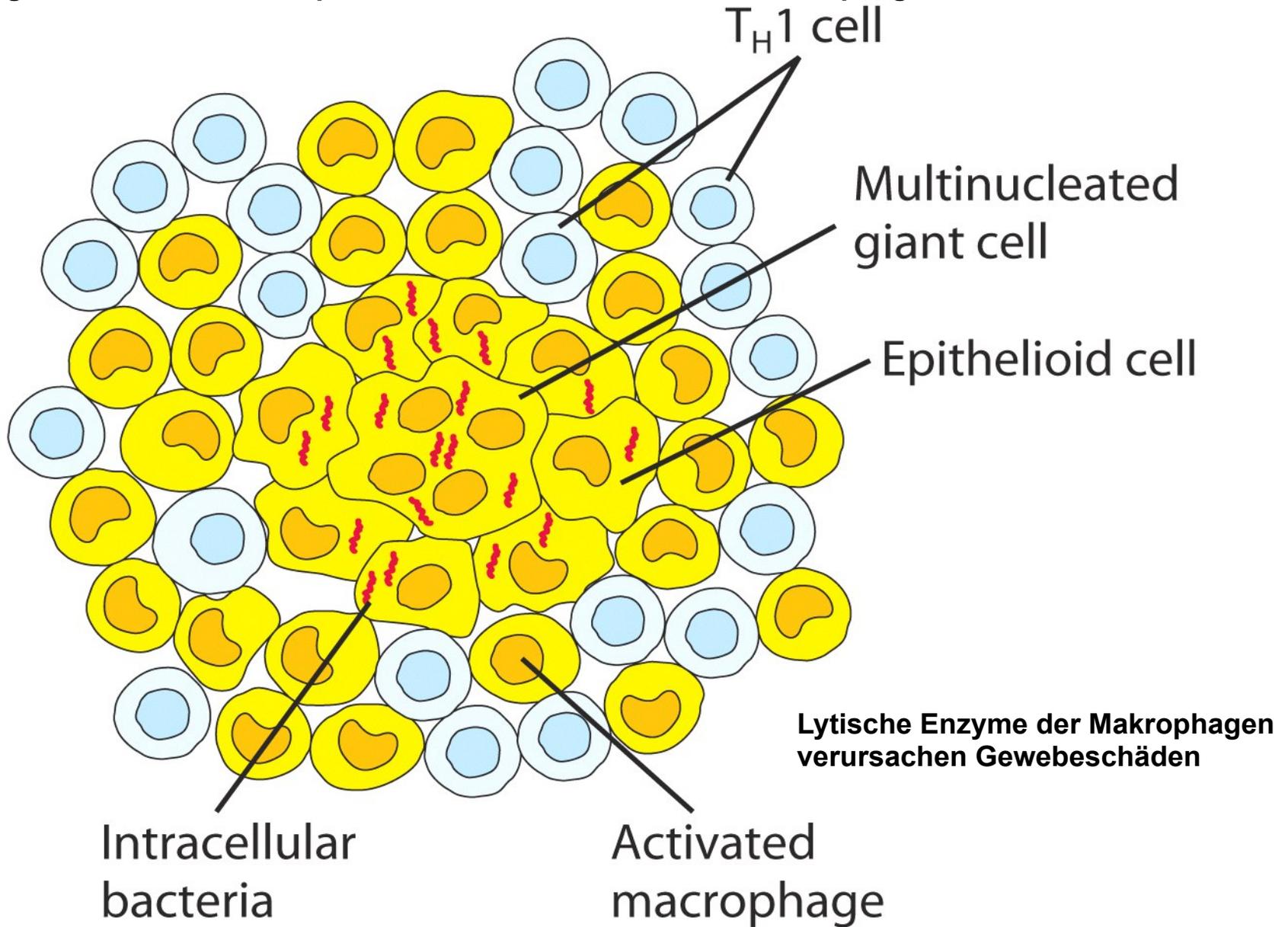
↑ Oxygen radicals

↑ Nitric oxide



Gewebeschädigung durch Sauerstoff-Radikale, Proteasen, NO

Bildung von **Granulomen** bei persistierenden Infektionen von Makrophagen



**TABLE 16-6**

Intracellular pathogens and contact antigens that induce delayed-type (type IV) hypersensitivity

Intracellular bacteria

*Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium leprae*

*Listeria monocytogenes*

*Brucella abortus*

Intracellular fungi

*Pneumocystis carinii*

*Candida albicans*

*Histoplasma capsulatum*

*Cryptococcus neoformans*

Intracellular parasites

*Leishmania* sp.

Intracellular viruses

Herpes simplex virus

Variola (smallpox)

Measles virus

Contact antigens

Picrylchloride

Hair dyes

Nickel salts

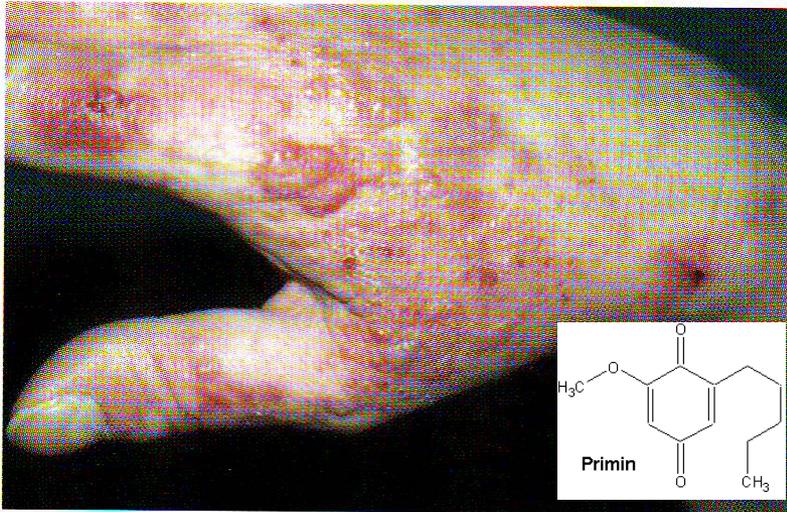
Poison ivy

Poison oak

## **Allergische Kontaktdermatitis betrifft 15-20% der Bevölkerung**

**Kontaktallergene** sind organische Chemikalien oder Metallsalze, die nach Penetration der Haut kovalent oder als Komplexe an Proteine binden („altered self“).

**Kontaktallergene** lösen auch Aktivierung des angeborenen Immunsystems aus (Freisetzung von DAMPs, z.B. ATP, führt zur Aktivierung des Inflammasoms und Freisetzung von IL-1 $\beta$ ; Nickel aktiviert hTLR4).



**Abb. 3.18** Akute allergische Kontaktdermatitis der rechten Hand auf Primin (Primeln).



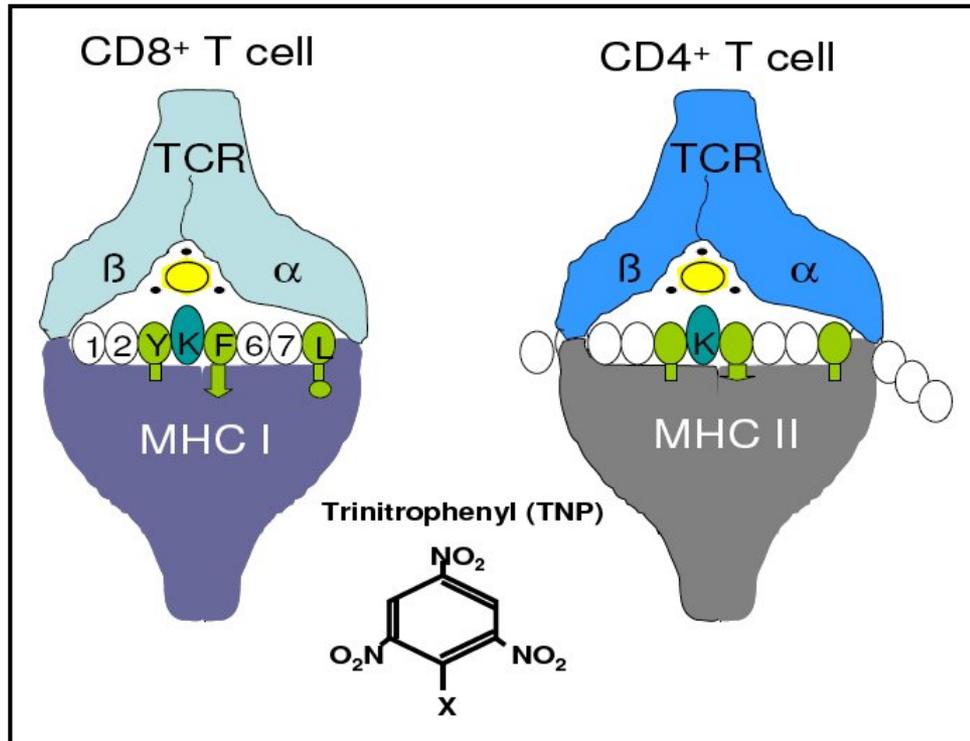
**Abb. 3.20:** Chronisch-allergische Kontaktdermatitis auf Acrylate in künstlichen Fingernägeln.



**Abb. 3.19:** Allergisches Kontaktekzem auf chromathaltiges Schuhwerk.



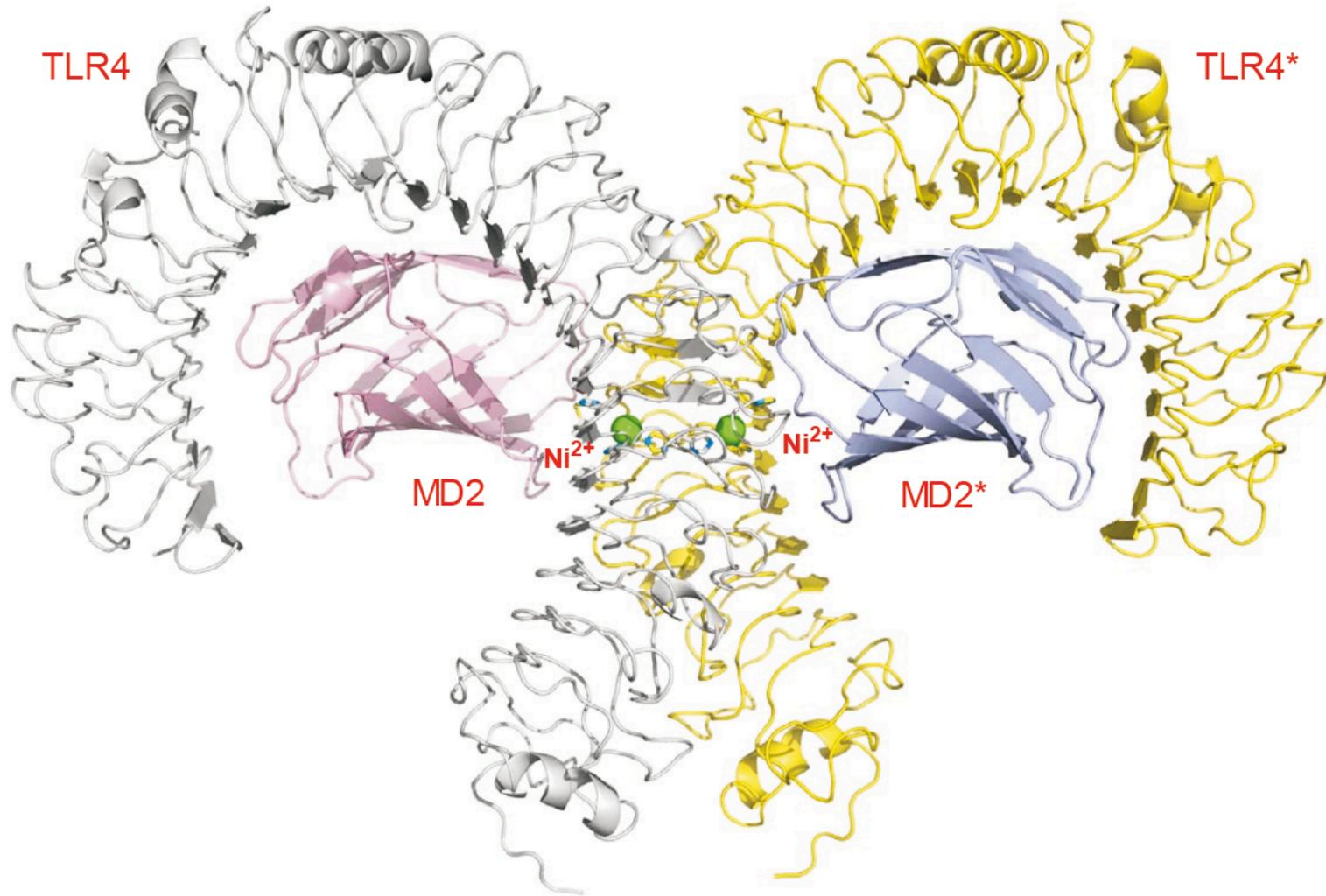
# Erkennung von Kontaktallergenen - Peptid – MHC – Komplexen durch T-Zellen



**Figure 2: Hapten recognition by the TCR.** The hapten trinitrophenyl modifies lysine residues (K) of peptides presented on MHC class I and II molecules to CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> T cells, respectively.

## Kontaktallergen Nummer eins: Ni<sup>2+</sup>

- ▶ Über 3000 bekannte Kontaktallergene  
An Nickel-Allergien leiden –nur in Europa- etwa 65 Millionen Menschen
- ▶ Kontaktallergene müssen einen **Irritans-** oder **Adjuvaneffekt** aufweisen, der zur Entstehung einer **Xenoinflammation** führt
- ▶ Xenoinflammation bewirkt Auswandern von APC während der Sensibilisierung und Einwanderung von T-Zellen während der Effektorphase
- ▶ Nickel kann angeborenes Immunsystem aktivieren und adaptive T-Zell-Antworten auslösen
- ▶ Problem: In Mäusen lassen sich keine Nickelallergien auslösen, *es sei denn* Nickel wird mit proinflammatorischem Reiz kombiniert (z.B. LPS, CFA etc.)
- ▶ H456 und H458 in hTLR4 sind nicht konserviert in mTLR4 und wichtig für die Bindung von Ni<sup>2+</sup>



Modeling of the  $(\text{Ni}^{2+})_2\text{-(hTLR4)}_2$  complex in ribbon representation (side view) with the putative positions of the bound  $\text{Ni}^{2+}$  molecules indicated. The model is based on the crystal structure of the hTLR4-hMD2 complex (PDB entry 3FXI) with LPS omitted. Molecular modeling and graphics preparation were performed using PyMOL software.

