

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur 2. Auflage .....	V	Abkürzungsverzeichnis .....	XV
Vorwort zur 1. Auflage .....	VII		

### TEIL A Grundlagen der Immunologie

<b>1 Einleitung .....</b>	<b>3</b>	3.3.2 Effektormechanismen der T-Zellantwort .....	56
1.1 Aufgabe des Immunsystems .....	3	Migration von T-Effektorzellen .....	56
1.2 Angeborene und erworbene Immunantwort .....	3	Effektorfunktionen von CD4-positiven T-Zellen ..	58
1.3 Bestandteile des Immunsystems .....	5	Effektorfunktionen von CD8-positiven T-Zellen ..	61
1.3.1 Zellen des Immunsystems .....	5	3.3.3 B-Effektorzellen .....	62
1.3.2 Lösliche Immunmodulatoren .....	5	Signaltransduktion der B-Zellaktivierung bzw.	
1.3.3 Lymphatisches Gewebe .....	5	-differenzierung .....	62
<b>2 Die angeborene Immunantwort .....</b>	<b>9</b>	Phasen der B-Zellaktivierung bzw.	
2.1 Hauptakteure .....	9	-differenzierung .....	62
2.1.1 Zellen bzw. Gewebe .....	9	3.3.4 Effektormechanismen der B-Zellantwort .....	67
2.1.2 Lösliche Faktoren .....	12	Eigenschaften von Antikörpern .....	67
Aktivierung von Komplement .....	13	Effektormechanismen von Antikörpern .....	68
Funktion von Komplement .....	13	Funktion von Antikörpern an speziellen Orten des	
Regulation des Komplementsystems .....	15	Körpers .....	69
2.2 Prinzipien der Antigenerkennung .....	17	<b>4 Krankheitserreger und die</b>	<b>entsprechenden Immunantworten ...</b>
2.2.1 Mustererkennungsrezeptoren .....	17	<b>4.1 Generelle Mechanismen im Verlauf einer</b>	<b>Infektion und das immunologische</b>
2.2.2 Toll-like-Rezeptoren .....	18	<b>Gedächtnis .....</b>	<b>73</b>
2.3 Effektormechanismen .....	21	4.1.1 Etablierung einer Infektion .....	73
2.3.1 Effektormechanismen gegen extrazelluläre		4.1.2 Induktion einer adaptiven Immunantwort .....	75
Erreger .....	21	4.1.3 Effektormechanismen der adaptiven	
2.3.2 Effektormechanismen gegen intrazelluläre		Immunantwort .....	76
Erreger (Viren) .....	25	4.1.4 Induktion eines immunologischen	
<b>3 Die erworbene Immunantwort .....</b>	<b>29</b>	Gedächtnisses .....	78
3.1 Hauptakteure .....	29	<b>4.2 Immunantworten auf spezifische</b>	<b>Krankheitserreger .....</b>
3.1.1 Zellen .....	29	4.2.1 Viren .....	80
3.1.2 Lösliche Faktoren .....	37	4.2.2 Bakterien .....	81
3.2 Prinzipien der Antigenerkennung .....	41	4.2.3 Pilze .....	84
3.2.1 Antigenprozessierung und -präsentation .....	41	4.2.4 Parasiten (Protozoen und Würmer) .....	85
3.2.2 Antigenerkennung durch spezifische Rezeptoren	44	<b>4.3 Schädigungsmechanismen von</b>	<b>Krankheitserregern und ihre Wege,</b>
Antigenerkennung durch TCR .....	48	<b>einer Immunantwort zu entgehen .....</b>	<b>86</b>
Antigenerkennung durch BCR .....	48	4.3.1 Schädigungsmechanismen von	
3.3 Effektorzellen und Effektormechanismen	50	Krankheitserregern .....	86
3.3.1 T-Effektorzellen .....	50	4.3.2 Mechanismen, der Immunantwort zu entgehen	87
Phasen der T-Zellaktivierung und		<b>5 Immunpathologie .....</b>	<b>91</b>
-differenzierung .....	50	5.1 Immundefizienz .....	91
Proliferation – Klonale Expansion .....	52	5.1.1 Angeborene Immundefizienz .....	91
Signaltransduktion der T-Zellaktivierung und		Therapiemöglichkeiten von erblichen	
-differenzierung .....	55	Immunschwächeerkrankungen .....	94

5.1.2	Erworbene Immundefizienz	95	5.3	<b>Immuntoleranz und Autoimmunität</b>	116
	Therapiemöglichkeiten von erworbenen Immunschwächeerkrankungen – Beispiel HIV-Infektion	97	5.3.1	Mechanismen der Selbsttoleranz	117
5.2	<b>Überempfindlichkeitsreaktionen</b>	98	5.3.2	Autoimmunität	120
5.2.1	Überempfindlichkeit vom Soforttyp = Allergie	98		Mechanismen der Autoimmunerkrankungen	121
	Produktion von IgE	99		Beispiele von Autoimmunerkrankungen und zugrunde liegende Mechanismen	125
	IgE-vermittelte Effektormechanismen	101		Einige Therapieansätze für Autoimmunerkrankungen	127
	Klinisches Bild einer allergischen Reaktion und Prädisposition	103	5.4	<b>Transplantatabstoßung</b>	128
	Therapiemöglichkeiten einer Allergie	104	5.4.1	Abstoßungsantigene – Alloantigene	128
5.2.2	Überempfindlichkeitsreaktion Typ II	105	5.4.2	Erkennung von Alloantigenen – Sensibilisierungsphase	129
	Komplement-abhängige Reaktionen	105	5.4.3	Effektormechanismen, die zur Abstoßung führen – Effektorphase	129
	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC)	108	5.4.4	Umgekehrte Abstoßungsreaktion – Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit	132
	Antikörper-medierte zelluläre Dysfunktion	108	5.4.5	Verhinderung der Abstoßung durch Immunsuppressiva	133
5.2.3	Überempfindlichkeitsreaktion Typ III	109	5.5	<b>Tumorimmunologie</b>	133
5.2.4	Überempfindlichkeitsreaktion Typ IV	112	5.5.1	Tumorantigene	134
	Tuberkulin-Reaktion	113	5.5.2	Immuntherapie bei Tumoren	136
	Granulomatöse Überempfindlichkeitsreaktion	113			
	Kontaktdermatitis, Morbus Crohn und chronisches Asthma	114			
	Überempfindlichkeitsreaktionen durch Arzneimittel	115			

## TEIL B Immuntherapeutika

6	<b>Spektrum der Immuntherapeutika</b>	143		Glucocorticoide	168
7	<b>Immunsuppressiva</b>	145		Glatirameracetat	170
7.1	<b>Einleitung</b>	145		Fumarsäure	172
7.2	<b>Chemisch-synthetische Wirkstoffe</b>	146		Fingolimod	173
	Chloroquin, Hydroxychloroquin	146	7.4	<b>Biologicals</b>	175
	Sulfasalazin	147	7.4.1	Beta-Interferone	175
	Auranofin	148		Interferon beta-1a	176
7.2.1	Parenterale Goldpräparate	149		Interferon beta-1b	177
	D-Penicillamin	150	7.4.2	C1-Esterase-Inhibitoren	178
	Methotrexat	151		C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma	178
	Azathioprin	152		Conestat alfa	179
	Leflunomid	154	7.4.3	Verschiedene Wirkstoffe	180
	Cyclophosphamid	156		Anakinra	180
	Mitoxantron	157		Drotrecogin alfa	181
	Cladribin	158	8	<b>Immunstimulanzien</b>	185
	Laquinimod	158	8.1	<b>Einleitung</b>	185
7.3	<b>Naturstoffe</b>	159	8.2	<b>Chemisch synthetische Wirkstoffe</b>	185
	Mycophenolsäure	159		Imiquimod	185
	Ciclosporin	161		Dimepranol-4-acetamidobenzoat: Inosin	186
	Tacrolimus (FK 506)	162		Mifamurtid	187
	Rapamycin (Sirolimus)	164		Plerixafor	189
	Everolimus	165		Zanamivir	190
	Pimecrolimus	167		Oseltamivir	191

<b>8.3 Pflanzliche Immunstimulanzien</b> .....	<b>192</b>	<b>9.4 Ständige Impfkommision (STIKO) und der Impfkalender</b> .....	<b>221</b>
8.3.1 Mistelpräparate .....	193	<b>9.5 Die verschiedenen Impfstoffklassen</b> .....	<b>221</b>
Anthroposophische Anwendung .....	193	<b>9.6 Lebendvakzine</b> .....	<b>221</b>
Phytotherapeutische Anwendung .....	194	9.6.1 Attenuierte Virus-Vakzine .....	223
8.3.2 Andere pflanzliche Immunstimulanzien .....	195	Polio-Vakzine .....	223
Sonnenhutkraut .....	195	Masern-Vakzine .....	226
<b>8.4 Andere, immunstimulierende Naturstoffe</b> .....	<b>196</b>	Mumps-Vakzine .....	229
8.4.1 Bakterielle Immunstimulanzien .....	196	Röteln-Vakzine .....	230
Bacillus Calmette-Guérin (BCG) .....	196	Varizella-Vakzine .....	232
Bakterien-Lysate .....	197	Rotavirus-Vakzine .....	234
8.4.2 Niedermolekulare Thymus-Peptide und Thymus-Extrakte .....	198	Influenza-Vakzine .....	235
<b>8.5 Biologicals</b> .....	<b>198</b>	Gelbfieber-Vakzine .....	236
8.5.1 Alpha-Interferone .....	198	9.6.2 Attenuierte Bakterien-Vakzine .....	238
Interferon alfa-2a .....	199	Typhus-Vakzine .....	238
Interferon alfa-2b .....	199	<b>9.7 Inaktivierte Organismen</b> .....	<b>239</b>
8.5.2 Pegylierte Alfa-Interferone .....	202	9.7.1 Inaktivierte Virus-Vakzine .....	239
Peginterferon alfa-2a .....	202	Polio (IPV)-Vakzine .....	239
Peginterferon alfa-2b .....	204	Tollwut-Vakzine .....	241
8.5.3 Kolonie-stimulierende Faktoren .....	205	Hepatitis-A-Vakzine .....	243
Filgrastim .....	206	FSME-Vakzine .....	244
Lenograstim .....	207	Japanische-Enzephalitis-Vakzine .....	246
Pegfilgrastim .....	208	9.7.2 Inaktivierte Bakterien-Vakzine .....	247
8.5.4 Andere Zytokine .....	209	Ganzkeim-Pertussis-Vakzine .....	247
Aldesleukin .....	209	Cholera-Vakzine .....	248
Denileukin diftiox .....	211	<b>9.8 Einzelantigene (Subunit-, Spalt- und Polysaccharid-Impfstoffe)</b> .....	<b>250</b>
Interferon gamma-1b .....	211	9.8.1 Virale Einzelantigen-Vakzine .....	252
Tasonermin .....	213	Influenza-Vakzine .....	252
<b>9 Impfstoffe</b> .....	<b>217</b>	Hepatitis-B-Vakzine .....	255
<b>9.1 Einleitung</b> .....	<b>217</b>	Humane-Papillomavirus-Vakzine .....	257
9.1.1 Impfreaktionen .....	218	9.8.2 Bakterielle Einzelantigen-Vakzine .....	258
9.1.2 Impfkomplikationen .....	218	<i>Haemophilus-influenzae</i> -Vakzine (Hib) .....	258
9.1.3 Impfen während der Schwangerschaft .....	219	Azelluläre <i>Bordetella-pertussis</i> -Vakzine .....	261
<b>9.2 Verschiedene Impfstrategien</b> .....	<b>220</b>	<i>Neisseria-meningitidis</i> -Vakzine .....	263
9.2.1 Aktive Immunisierung .....	220	<i>Streptococcus-pneumoniae</i> -Vakzine .....	266
9.2.2 Passive Immunisierung .....	220	<b>9.9 Toxoid-Impfstoffe</b> .....	<b>269</b>
9.2.3 Postexpositionsprophylaxe .....	220	9.9.1 Bakterielle Toxoid-Impfstoffe .....	269
9.2.4 Therapeutische Impfungen .....	220	Diphtherie-Vakzine .....	269
<b>9.3 Impfstoffentwicklung</b> .....	<b>220</b>	Tetanus-Vakzine .....	271
9.3.1 Impfstoffkandidaten .....	220	<b>9.10 Künftige Entwicklungsstrategien</b> .....	<b>272</b>
9.3.2 Drei Phasen der Klinischen Studien vor der behördlichen Zulassung .....	220	9.10.1 Rekombinante Lebend-Vakzine .....	273
Phase 1 – Sicherheit .....	220	9.10.2 Fusionsproteine .....	273
Phase 2 – Sicherheit und Immunantwort .....	221	9.10.3 Antiidiotyp-Antikörper .....	273
Phase 3 – Sicherheit, Immunantwort und Wirksamkeit .....	221	9.10.4 Vakzine aus synthetischen Peptiden .....	273
Phase 4 .....	221	9.10.5 Nukleinsäure-Vakzine .....	273
9.3.3 Die Netzwerk-Agentur der EMA (europäische Arzneimittelbehörde) .....	221	<b>9.11 Arzneibuchmonographie „Impfstoffe für Menschen“</b> .....	<b>274</b>

<b>10 Seren und Immunglobuline</b> .....	<b>275</b>	Ibritumomab-Tixetan .....	332
<b>10.1 Einleitung</b> .....	<b>275</b>	Tositumomab .....	334
<b>10.2 Immunglobulin-Präparationen für den therapeutischen Einsatz</b> .....	<b>275</b>	Brentuximab Vedotin .....	334
<b>10.3 Virussicherheit von Immunglobulin- Präparaten</b> .....	<b>280</b>	Gemtuzumab-Ozogamicin (nicht mehr zugelassen) .....	336
<b>10.4 Indikationen</b> .....	<b>282</b>	Alemtuzumab .....	337
<b>10.5 Immunglobulin-Präparate</b> .....	<b>283</b>	Cetuximab .....	338
10.5.1 Allgemeine Immunglobulin-Präparate .....	283	Panitumumab .....	340
10.5.2 Anti-Virus-Immunglobulin-Präparate .....	285	Trastuzumab .....	342
Anti-Hepatitis-A-Immunglobulin .....	285	Bevacizumab .....	344
Anti-Hepatitis-B-Immunglobulin .....	285	Ipilimumab .....	346
Anti-Tollwut-Virus-Immunglobulin .....	287	11.2.4 Diagnostische Antikörper .....	348
Anti-Varicella-Zoster-Immunglobulin .....	288	Besilesomab .....	348
Anti-Cytomegalie-Virus-Immunglobulin .....	289	Votumumab (Zulassung entzogen) .....	349
10.5.3 Anti-T-Zell-Immunglobulin-Präparate .....	290	11.2.5 Andere Antikörper .....	349
ATG-Fresenius® S .....	290	Denosumab .....	349
Thymoglobuline® .....	291	Eculizumab .....	351
Lymphoglobulin® .....	292	Omalizumab .....	353
10.5.4 Anti-Toxin-Immunglobulin-Präparate .....	293	Palivizumab .....	355
Anti-Tetanus-Immunglobulin .....	293	11.2.6 Antikörper in der Entwicklung (Auswahl) .....	356
Anti-Botulismus-Immunglobulin .....	294	HuMax-CD4 .....	356
Anti-Tiergift-Immuserum .....	295	Pertuzumab .....	356
10.5.5 Sonstige Immunglobulin-Präparate .....	295	Trastuzumab emtansine .....	357
Anti-RhD-Immunglobulin .....	295	Inotuzumab ozogamicin .....	358
<b>11 Therapeutische Antikörper und Antikörper-Varianten</b> .....	<b>299</b>	Epratuzumab .....	358
<b>11.1 Einleitung</b> .....	<b>299</b>	Cantuzumab mertansine .....	358
<b>11.2 Antikörper</b> .....	<b>300</b>	Labetuzumab .....	358
11.2.1 Antikörper zur Prophylaxe von .....		Galiximab .....	359
Transplantatabstoßungsreaktionen .....	301	Mapatumumab .....	359
Muromonab .....	301	Fontolizumab .....	359
Basiliximab .....	303	Mepolizumab .....	360
Daclizumab (nicht mehr zugelassen) .....	305	<b>11.3 Antikörperfragmente</b> .....	<b>361</b>
Visilizumab (anti-CD3) .....	306	11.3.1 Therapeutische Antikörperfragmente .....	361
11.2.2 Antikörper bei entzündlichen Erkrankungen .....	306	Abciximab .....	361
Adalimumab .....	308	Certolizumab pegol .....	362
Golimumab .....	310	Ranibizumab .....	364
Infliximab .....	312	11.3.2 Diagnostische Antikörperfragmente .....	366
Canakinumab .....	315	Arcitumomab (Zulassung entzogen) .....	366
Tocilizumab (Atlizumab) .....	317	Sulesomab .....	366
Ustekinumab .....	319	<b>11.4 Fusionsproteine</b> .....	<b>367</b>
Belimumab .....	321	Abatacept .....	367
Efalizumab (nicht mehr zugelassen) .....	322	Belatacept .....	369
Natalizumab .....	323	Etanercept .....	370
11.2.3 Onkologische Antikörper .....	326	Riloncept .....	372
Catumaxomab .....	327	Romiplostim .....	373
Ofatumumab .....	328	Alefacept .....	375
Rituximab .....	330	<b>12 Antiallergika</b> .....	<b>377</b>
		<b>12.1 Einleitung</b> .....	<b>377</b>
		<b>12.2 Antihistaminika</b> .....	<b>377</b>
		12.2.1 H <sub>1</sub> -Antihistaminika der 1. Generation .....	378
		Ethylendiamine .....	379

Ethanolamine .....	379
Alkylamine .....	380
Phenothiazine .....	382
Piperazine .....	383
Piperidine .....	383
Verschiedene .....	385
12.2.2 H <sub>1</sub> -Antihistaminika der 2. Generation .....	385
Cetirizin .....	386
Levocetirizin .....	387
Fexofenadin .....	387
Azelastin .....	388
Ebastin .....	389
Levocabastin .....	390
Mizolastin .....	391
Loratadin .....	392
Desloratadin .....	393
Rupatadin .....	394
Epinastin .....	395
Olopatadin .....	395
12.3 Mastzellstabilisatoren .....	396
Cromoglicinsäure, Dinatrium-Cromoglicinat (DNCG) .....	396
Nedocromil .....	397
Lodoxamid .....	398

<b>13 Die Insektenstich-Allergie: Grundlagen und Verhaltensmaßnahmen .....</b>	<b>401</b>
13.1 Allergische Reaktionen auf Insektenstiche .....	401
13.2 Pathogenese der allergischen Stichreaktion .....	401
13.3 Klinische Erscheinungsformen .....	402
13.4 Therapeutische Maßnahmen .....	402
<b>14 Die allergenspezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) .....</b>	<b>405</b>
14.1 Einleitung .....	405
14.2 Indikation .....	405
14.3 Kontraindikationen .....	406
14.4 Allergenextrakte .....	407
14.5 Praktische Durchführung .....	408
14.5.1 Subkutane Immuntherapie (SCIT) .....	409
14.5.2 Sublinguale Immuntherapie (SLIT) .....	409
14.5.3 Nebenwirkungen .....	411

## TEIL C Immunologische Techniken und Methoden

<b>15 Isolierung und Charakterisierung von Immunzellen .....</b>	<b>415</b>
15.1 Isolierungsmethoden .....	415
15.1.1 Physikalische Trennmethode(n) .....	415
15.1.2 Selektionsmethoden .....	415
15.1.3 Funktionelle Trennmethode(n) .....	415
15.2 Charakterisierung von Immunzellen .....	416
15.2.1 Funktionelle Charakterisierung von Lymphozyten und Phagozyten .....	418
Zytokinproduktion .....	418
Zytotoxizität von T-Zellen .....	418
Lymphozyten-Transformationsassay .....	418
Phagozyten-Funktionsassays .....	419
<b>16 Detektion von löslichen Faktoren .....</b>	<b>421</b>
16.1 Detektion und Isolierung von Antikörpern bzw. Antigenen .....	421
16.2 Detektion von Antigen-Antikörper- Reaktionen .....	422
16.2.1 Radioimmunoassay .....	422
16.2.2 Enzym-Immunoassay .....	422
16.2.3 Western-Blot oder Immunoblot .....	423
16.2.4 Immunhistochemie .....	423
16.2.5 Agglutinationsreaktionen .....	424

16.2.6 Präzipitationstechniken .....	424
Nephelometrie .....	425
Immendiffusion .....	426
<b>17 Herstellung von Antikörpern .....</b>	<b>427</b>
17.1 Hybridoma-Technik zur Herstellung von monoklonalen Antikörpern .....	427
17.2 Gentechnische Herstellung von Antikörpern durch Phage-Display-Technik .....	427
17.3 Transgene Mäuse als Antikörperproduzenten .....	427
<b>18 Methoden in der Diagnose von Immunerkrankungen .....</b>	<b>431</b>
18.1 Immundefizienzen bzw. Immunkompetenz .....	431
18.2 Überempfindlichkeitsreaktionen .....	431
18.2.1 Prick-Test .....	431
18.2.2 Radioimmunosorbent-Test .....	431
18.2.3 Radioallergosorbent-Test .....	432
18.2.4 Patch-Test .....	433
18.2.5 Tuberkulin-Test .....	433

<b>18.3 Autoimmunerkrankungen</b> .....	433
18.3.1 Komplement-Fixierungsassay .....	433
<b>18.4 Transplantation</b> .....	434
18.4.1 Mikrolymphozytotoxizität .....	434
18.4.2 Mixed-Lymphocyte-Reaktion .....	434

<b>Stichwortverzeichnis</b> .....	437
<b>Die Autoren</b> .....	451