



IMMUNSYSTEM

Egal wo wir uns aufhalten, Pathogene wie Bakterien, Pilze oder Viren sind überall. Wir essen sie, wir trinken sie, wir atmen sie in unsere Lungen ein, sie besiedeln unsere Hautoberfläche und unsere Schleimhäute. Verschiedene physikalische und biochemische Schutzmechanismen verhindern aber das Eindringen der meisten Pathogene in unseren Körper und schützen uns so vor Krankheiten.

<u>Einführung Immunologie</u>	2
<u>Das angeborene Immunsystem</u>	2
<u>Das adaptive Immunsystem</u>	4
<u>Primäre adaptive Immunantwort</u>	5
<u>Stärkung des Immunsystems</u>	6
<u>Glossar/ Literaturhinweise</u>	8

Einführung Immunologie

Die Abwehr von Pathogenen und anderen körperfremden Substanzen wie beispielsweise biologischen Giften oder Umweltgiften ist Thema der Immunologie. Bakterien, Viren, Pilze, Protozoen und Helminthen, aber auch körpereigene funktionslose oder tote Zellen müssen vom Immunsystem beseitigt werden. Weiter müssen Tumorzellen erkannt und unschädlich gemacht werden, und nach einer erfolgreichen Bekämpfung der Infektion muss das Immunsystem Aufbauarbeiten leisten. Der Erfolg des Immunsystems hängt von einem komplexen Zusammenspiel von Immunzellen, löslichen Botenstoffen, spezifischen Antikörpern sowie aktivierenden beziehungsweise hemmenden Proteinen ab. Es wird alles zerstört und entfernt, was nicht zum eigenen Körper gehört. Die Erfolgsrate liegt in der Regel bei 100 Prozent.

ÄUSSERE SCHUTZBARRIEREN

Eine erste Barriere, die Pathogene überwinden müssen, ist die Haut. Verletzungen bis in die tieferen Hautschichten ermöglichen es den Erregern, in den Körper einzudringen. Auch die Schleimhäute der Atemwege, des Magen-Darm-Traktes und des Urogenitalsystems stellen eine erste Hürde dar, die Pathogene bewältigen müssen. Die Haut, die Zunge und die innere Oberfläche der Lunge bilden β -Defensine, die Bakterienzellwände zerstören können. In der Dünndarmschleimhaut werden α -Defensine gebildet, die in der Lage sind, die Vermehrung von Pathogenen zu verhindern oder sie sogar abzutöten. Im Magen sorgt das saure Milieu für das Abtöten von vielen Mikroorganismen. Speichel und Tränenflüssigkeit enthalten Lysozym, das ebenfalls antibakteriell wirksam ist. Gelangen Krankheitserreger trotz dieser ersten Barrieren in die Lunge, werden sie durch Schleim gebunden und über die Flimmerhärchen nach aussen transportiert. Husten und Niesen unterstützen die Entfernung von Fremdstoffen.

Weiter schützt das vorhandene Mikrobiom auf Haut und Schleimhäuten vor einer Besiedlung mit Pathogenen, indem es um Nahrung konkurriert und die Eindringlinge durch Produktion von hemmenden Substanzen an der Vermehrung hindert.

Das angeborene Immunsystem

Überwinden Pathogene die äusseren Schutzbarrieren, ist die unspezifische (auch: zelluläre) Immunabwehr die erste Verteidigungslinie des Körpers. Dringt ein Pathogen in den Körper ein oder verdrängen Tumorzellen gesundes Gewebe, werden dabei gesunde Körperzellen verletzt. Dadurch werden Stoffe freigesetzt, welche die Durchblutung des Gewebes erhöhen, die Blutgefässwände durchlässiger machen und Immunzellen rekrutieren. Auf dem Endothel der Blutgefässe werden vermehrt Adhäsionsmoleküle gebildet, an denen die Immunzellen binden können, um ins verletzte Gewebe einzudringen.

Die ersten Zellen am Ort des Geschehens sind Phagozyten. Dazu gehören neutrophile Granulozyten, die vor allem für bakterielle Infektionen zuständig sind. Sie phagozytieren Bakterien und töten sie in intrazellulären Vesikeln durch bakterizide Substanzen ab. Damit verhindern sie, dass die Erreger ins Blut gelangen und sich im ganzen Körper verteilen. Weiter gibt es eosinophile und basophile Granulozyten, deren Funktion nicht so gut untersucht ist. Sie sind aber an der Abwehr von Helminthen beteiligt, die wegen ihrer Grösse nicht phagozytiert werden können. Dabei werden sie von Mastzellen unterstützt, die Granula enthalten, die mit Enzymen und toxischen Substanzen gefüllt sind. Nach der Aktivierung schütten die Mastzellen den Inhalt der Granula auf den Erreger, der dadurch abgetötet wird. Weiter sind Mastzellen auch an allergischen Reaktionen beteiligt.

Da die neutrophilen Granulozyten eine Infektion nicht alleine bekämpfen können, wandern kurze Zeit später Monozyten an den Infektionsort. Im Gewebe differenzieren sie sich zu Makrophagen, die Pathogene mittels hoch konservierter Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptors, PRRs) erkennen können. Diese PRRs sind auf allen Phagozyten vorhanden und haben sich im Laufe der Evolution kaum verändert.

Auch dendritische Zellen gehören zu den Phagozyten. Sie verbinden das unspezifische mit dem spezifischen Immunsystem, indem sie T-Lymphozyten über die bestehende Infektion informieren und ihnen gleichzeitig den Ort, die Art und die Stärke der Entzündung mitteilen. So wird entschieden, welche Immunantwort aufgebaut wird. Zudem produzieren dendritische Zellen und Makrophagen Cytokine, die weitere Immunzellen an den Infektionsherd locken und/oder diese aktivieren.

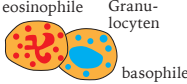
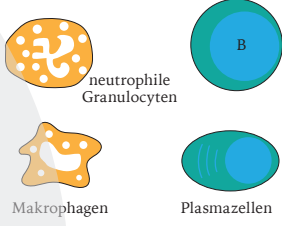
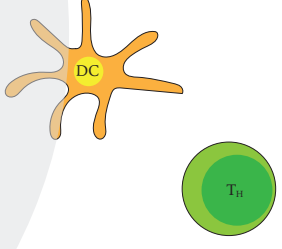

Intrazellulär lebende Erreger wie Viren, einige Bakterien und Protozoen sowie Tumorzellen werden von natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) bekämpft. Dies setzt voraus, dass eine NK-Zelle eine gesunde von einer kranken Zelle unterscheiden kann. Im Detail ist dieser Prozess noch nicht geklärt, man weiss aber, dass er über aktivierende und hemmende Rezeptoren auf den NK-Zellen geschieht. Die Aktivierungsrezeptoren erkennen Kohlenhydratstrukturen auf der Oberfläche der Körperzellen, möglicherweise auch veränderte Glykoproteine auf

Tumorzellen oder auf virusinfizierten Zellen. Erfolgt eine Bindung an diese Strukturen, wird die Killerzelle dazu aktiviert, die Zielzelle zu töten. Durch inhibitorische Rezeptoren kann dies aber verhindert werden. Ein solch hemmender Rezeptor ist das MHC-Klasse-I-Molekül (Major Histocompatibility Complex, MHC), das auf allen kernhaltigen Körperzellen exprimiert wird. Findet eine Bindung an solche Moleküle statt, wird der Abtötungsprozess blockiert. Schlussendlich entscheidet aber die Summe der Signale, ob der Tötungsprozess eingeleitet wird, bei gesunden Zellen überwiegen aber die hemmenden Signale, sodass die Zerstörung der Zielzelle blockiert wird. Einige Viren und Tumorzellen sind in der Lage, die MHC-Klasse-I-Moleküle auf der Zelloberfläche herunterzuregulieren, um dem adaptiven Immunsystem zu entgehen. Dies macht sie aber anfällig für die NK-Zellen, da sie nur noch sehr wenige oder gar keine MHC-Klasse-I-Moleküle mehr auf ihrer Oberfläche tragen. Im

Weiteren produzieren NK-Zellen Cytokine wie Interferon- γ (INF- γ), das weitere Immunzellen aktiviert, die am Entzündungsprozess beteiligt sind.

Auch lösliche Faktoren gehören zum angeborenen Immunsystem. Dazu gehört das Komplementsystem, das aus nicht aktiven Proteinen im Blutplasma und in der extrazellulären Flüssigkeit besteht. Die kaskadenartige Aktivierung erfolgt durch Keime oder auf der Oberfläche von Pathogenen gebundene Antikörper. Dies führt zur Bildung von Poren in der Membran und bewirkt die Lyse der angegriffenen Zellen.

Die protektive Immunantwort

Eigenschaften des Erregers		Protektive Immunantwort	Wesentliche beteiligte Zellen
Erreger grösser als ein Leucocyt (z. B. Parasit)		Degranulierung von eosinophilen und basophilen Granulocyt	 eosinophile Granulocyt basophile Mastzelle
Erreger kleiner als ein Leucocyt (z. B. Bakterien und Viren)	Erreger lebt ausserhalb von Zellen (extrazelluläre Bakterien, z. B. Staphylokokken)	Phagocytose und Abtötung durch neutrophile Granulocyt und Makrophagen, antikörpervermittelte Erkennung und Abtötung [humorale Immunität = B-Zellen]	 neutrophile Granulocyt Makrophagen B Plasmazellen
Erreger lebt in Zellen (intrazelluläre Bakterien, einzellige Parasiten und Viren)	Erreger hat einen eigenen Stoffwechsel (intrazelluläre Bakterien, z. B. Mykobakterien und einzellige Parasiten, z. B. Plasmodium [Erreger der Malaria])	Aktivierung der befallenen Makrophagen zum intrazellulären Abtöten der Erreger [T_H -Zellen = zelluläre Immunität]	 DC T_H
	Erreger hat keinen eigenen Stoffwechsel (Viren)	Töten der befallenen Zellen durch cytotoxische T-Zellen oder NK-Zellen [zelluläre Immunität]	 DC NK CTL

Die Entscheidungsfindungen bei der Entstehung einer Immunantwort sind komplex. Es gibt aber drei grundsätzliche Erregerereigenschaften, anhand derer man die protektive Immunantwort voraussagen kann. Bei der natürlichen Immunantwort arbeiten die verschiedenen Systeme aber zusammen, da auch die Erreger sich häufig in ihrem Lebenszyklus unterschiedlich verhalten. So benötigt man bei der Virenabwehr auch Antikörper, um die freien Viren zu neutralisieren, da sie sich zu dieser Zeit extrazellulär aufhalten.

Quelle: SDV, nach «Immunologie für Einsteiger», Lothar Rinke, Andrea Kruse, Hajo Haase, 2. Auflage, 2015, Springer Spektrum

Das adaptive Immunsystem

Gelingt es den Zellen des angeborenen Immunsystems nicht, die Keime abzuwehren und zu entfernen, kommt das adaptive Immunsystem zum Zug (humorale/spezifische Immunabwehr). Dazu gehören T- und B-Lymphozyten und die von den B-Zellen produzierten Immunglobuline (Antikörper). Die Fähigkeit der Lymphozyten, jedes Fremdanigen zu erkennen und von körpereigenen Strukturen zu unterscheiden, setzt eine ausgeklügelte Selektion der Lymphozyten voraus, welche die Reifung in den lymphatischen Geweben überleben. In den seltenen Fällen, in denen diese Selektion schiefliegt und die Zellen körperfremde mit körpereigenen Strukturen verwechseln, spricht man von einer Autoimmunreaktion.

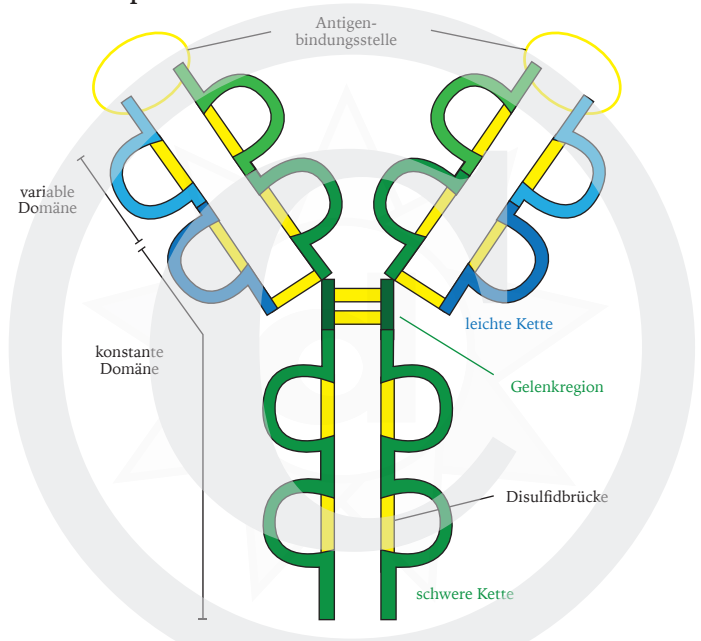
Die Hämatopoese (Blutbildung) findet beim erwachsenen Menschen vor allem im Knochenmark statt. Von den hämatopoetischen Stammzellen werden zwei Linien abgespalten, die myeloiden und die lymphoiden Vorläuferzellen. Aus den myeloiden Vorläuferzellen entwickeln sich Erythrozyten, Megakaryozyten (daraus entstehen Thrombozyten), sowie eosine, neutrophile und basophile Granulozyten, Mastzellen, dendritische Zellen und Monozyten, die sich dann im Gewebe zu Makrophagen entwickeln. Aus den lymphoiden Vorläuferzellen entstehen NK-Zellen, plasmazytoide dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten. Fast alle Immunzellen vollenden ihre Reifung im Knochenmark, einzig die Vorläuferzellen der T-Zellen wandern aus dem Knochenmark in den Thymus aus zur Reifung. Im Unterschied zu den B-Zellen erkennen T-Zellen keine dreidimensionalen Strukturen, sondern nur durch Antigenprozessierung verarbeitete Peptidfragmente. Dies bedeutet, dass ein Antigen in die Körperzelle aufgenommen und in kleine Peptidfragmente zerlegt werden muss, wonach sie auf MHC-Molekülen an der Zelloberfläche an die T-Zellen präsentiert werden und von diesen erkannt werden. Es gibt zwei Klassen von MHC-Molekülen, wie schon erwähnt sind die MHC-Klasse-I-Moleküle auf allen kernhaltigen Körperzellen vorhanden und präsentieren alle möglichen Peptidfragmente, die im Zytoplasma vorkommen. Dabei kann es sich um Teile von normalen körpereigenen Proteinen, um Fragmente von Viren oder im Plasma lebenden Bakterien oder um Tumorantigene handeln. Dies zeigt dem Immunsystem, ob eine Zelle infiziert oder sonst verändert ist oder nicht. Moleküle in diesen MHC-Klasse-I Rezeptoren werden an zytotoxische T-Zellen (= CD8⁺-T-Zellen) präsentiert, die dann kranke Zellen töten, womit eine weitere Vermehrung von Viren oder Bakterien in diesen Zellen verhindert wird.

MHC-Klasse-II-Moleküle kommen nur auf antigenpräsentierenden Zellen vor, also auf Makrophagen, dendritischen Zellen sowie B-Zellen. Sie präsentieren Peptidfragmente von Substanzen aus der extrazellulären Flüssigkeit wie beispielsweise aus abgestorbenen körpereigenen Zellen, Bakterien, Viren, Giften oder Antigenen von Tumorzellen oder Helminthen. Sie zeigen also dem Körper, ob sich Keime im Körper ausserhalb von Zellen aufhalten. Peptide, welche auf MHC-Klasse-II-Molekülen präsentiert werden, werden von CD4⁺-Helferzellen erkannt. Diese koordinieren die Immunantwort über Cytokine.

Damit T-Zellen nicht mit körpereigenen Strukturen reagieren, durchlaufen sie im Thymus verschiedene Selektionsprozesse, bei denen sichergestellt wird, dass jede reife T-Zelle an die körpereigenen MHC-Moleküle binden kann, aber gleichzeitig kein Selbst-Peptid erkennt. Erst dann verlassen sie den Thymus als naive T-Zellen und zirkulieren zwischen lymphatischem Gewebe und Blut auf der Suche nach Fremdanigenen, die ihnen von körpereigenen Zellen präsentiert werden.

Auch B-Zellen durchlaufen im Knochenmark eine Selektion. Auf ihrer Oberfläche haben sie einen spezifischen B-Zellrezeptor in Form eines Immunglobulins (Ig). Es gibt fünf Antikörperklassen, nämlich IgM, IgG, IgA, IgD und IgE. Zunächst handelt es sich dabei um membranständige Immunglobuline der Klasse M (IgM). Exprimiert eine B-Zelle keinen funktionsfähigen Antikörper auf ihrer Oberfläche oder bindet sie an körpereigene Strukturen, stirbt sie durch Apoptose. Aus dem Knochenmark ins Blut gelangen also nur naive B-Zellen, die keine Selbst-Antigene erkennen. In diesem Stadium tragen sie nicht nur IgM-, sondern auch IgD-Immunglobuline auf ihrer Zelloberfläche. Immunglobuline können freie oder gebundene Antigene unabhängig von einem MHC-Molekül erkennen.

Der Antikörper



Antikörper haben eine Y-förmige Gestalt, die aus zwei leichten und zwei schweren Ketten besteht. Jede Kette besitzt einen konstanten und einen variablen Teil. Die Antigenbindungsstellen befinden sich an den Enden der Arme des Y und werden vom variablen Teil der beiden Ketten gebildet. Der Stamm des Y, auch Fc-Teil genannt, weil er vom konstanten Teil der Ketten gebildet wird, ist für die Funktion des Antikörpers zuständig. Je nach Antikörperklasse aktiviert er das Komplementsystem, vermittelt die Phagozytose oder aktiviert die Degranulierung der Mastzellen.

Quelle: SDV, nach Lothar Rink, Andrea Kruse, Hajo Haase, Immunologie für Einsteiger, 2. Auflage, Springer Spektrum, 2015

Primäre adaptive Immunantwort

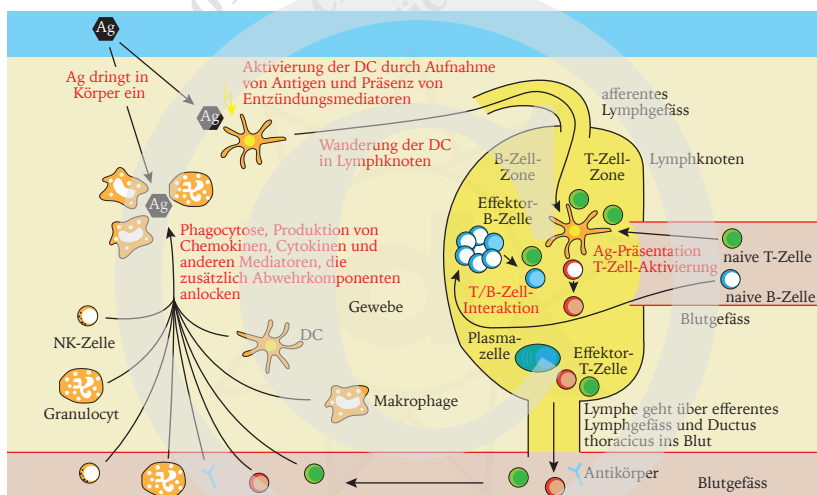
Meist gelangen Pathogene oder Teile davon frei oder mithilfe der Zellen des angeborenen Immunsystems in das sekundäre lymphatische Gewebe. Zu diesem zählen Lymphknoten, Tonsillen, Milz, Peyer'sche Plaques im Darm sowie das lymphatische Gewebe der Schleimhäute.

Dendritische Zellen oder Makrophagen, die Pathogene gefressen haben, wandern in das nächstgelegene lymphatische Gewebe. Dort werden sie von Chemokinen in die T-Zell-Zone gelockt, wo sie das Antigen auf ihrer Oberfläche den T-Zellen präsentieren. Der Kontakt der naiven T-Zelle mit dem im MHC-Molekül präsentierten Antigen auf den dendritischen Zellen löst die Proliferation der naiven T-Zelle und ihre Differenzierung zur Effektorzelle aus. Cytokine, die von der dendritischen Zelle freigesetzt werden, signalisieren der T-Zelle und ihren Klonen, welcher Typ der Immunantwort gebraucht wird und welche Untergruppe der T-Zellen gebraucht wird. Zytotoxische T-Zellen ($CD8^+$ -T-Zellen) erkennen Antigene zusammen mit dem MHC-I-Molekül. Sie erkennen und töten infizierte Zellen oder Tumorzellen. $CD4^+$ -T-Helferzellen (T_H -Zellen) bestehen aus folgenden Untergruppen: den T_H-1 -, T_H-2 -, T_H-17 - und regulatorischen T-Zellen (Treg). Sie erkennen Antigene zusammen mit dem MHC-II-Molekül. Im entzündeten Gewebe koordinieren sie die Immunantwort durch die Abgabe von Cytokinen. Dabei aktivieren T_H-1 -Zellen natürliche Killerzellen, zytotoxische T-Zellen und Phagozyten und induzieren so die zellvermittelte Immunabwehr gegen intrazellulär lebende Viren, bestimmte andere Viren und Parasiten sowie gegen Tumorzellen. T_H-1 - und vor allem T_H-2 -Zellen aktivieren die B-Zellen zur Produktion von verschiedenen Immunglobulinen. Somit spielen sie eine wichtige Rolle bei der

Koordination der humoralen Immunantwort gegen Helminthen und extrazellulär lebenden Bakterien und bei der Neutralisation von Toxinen. T_H-17 stimulieren lokale Gewebszellen, Moleküle zu produzieren, die Granulozyten anlocken.

Binden B-Zellen ein Antigen, wird es durch Rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen, prozessiert und Peptidfragmente des Antigens werden mithilfe von MHC-II-Molekülen auf der Oberfläche präsentiert. Im peripheren lymphatischen Gewebe, wie beispielsweise in einem Lymphknoten, treffen sie zwischen der B- und T-Zell-Zone auf antigenaktivierte T-Helferzellen. T_H-1 - und T_H-2 -Zellen signalisieren der B-Zelle, welche Art der Antikörper produziert werden soll. So aktivierte B-Zellen teilen sich nun und verwandeln sich dann in Plasmazellen, die Antikörper gegen das Pathogen herstellen und ausschütten. Über die Lymphbahnen gelangen diese Antikörper ins Blut und ins entzündete Gewebe, wo sie den Eindringling unschädlich machen. Wie die Antikörper das machen, wurde bereits im Lymphknoten von der T_H -Zelle festgelegt. Sie heften sich an Viren, sodass diese nicht mehr in neue Zellen eindringen können, sie neutralisieren Gifte, können sich aber auch an die Kapseln von Bakterien heften und sie so für die Phagozytose durch Makrophagen markieren oder das Komplementsystem aktivieren. Ein Teil dieser antigenspezifischen Lymphozyten wandelt sich in Gedächtniszellen um. Diese können sich für Jahre oder gar ein ganzes Leben lang an das Pathogen erinnern. Bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen kann der Körper so schneller und besser reagieren als beim Erstkontakt. Das bedeutet, dass eine erneute Erkrankung entweder ganz ausbleibt oder aber einen wesentlich mildereren Verlauf hat. Auf diesen Gedächtniszellen beruht also die Immunität.

Die spezifische Immunantwort



Quelle: SDV, nach «Immunologie für Einsteiger», Lothar Rinke, Andrea Kruse, Hajo Haase, 2. Auflage, 2015, Springer Spektrum

Die spezifische Immunantwort wird bei einer Erstinfektion in den peripheren lymphatischen Geweben ausgelöst (zum Beispiel im Lymphknoten). Die erste Abwehrlinie im Falle einer Infektion stellen neutrophile Granulozyten, Makrophagen, NK-Zellen und lösliche Komponenten dar. Während die angeborene Immunantwort im entzündeten Gewebe noch versucht, die Infektion in den Griff zu bekommen, werden die Pathogene, Teile von ihnen oder bei Tumoren auch Fragmente von Tumorzellen (als Antigen [Ag] bezeichnet) in das nächste periphere lymphatische Gewebe gebracht (zum Beispiel den Lymphknoten). Dort werden primäre Immunantworten ausgelöst. Der Transport erfolgt mithilfe antigenpräsentierender Zellen, allen voran der dendritischen Zellen (DC). Diese werden durch die Aufnahme der Antigene und die Anwesenheit von Entzündungsmediatoren aktiviert. Auf ihrer Wanderung zum Lymphknoten, die als Reaktion auf Chemokine erfolgt, reifen sie. Sie prozessieren das Antigen und präsentieren es mithilfe von MHC-Molekülen auf der Oberfläche. Dendritische Zellen wandern in die T-Zell-Zone. Antigene und Tumorzellen können aber auch frei in den Lymphknoten gelangen. Sie werden dort von Makrophagen gefressen oder durch B-Zellen gebunden. Die Lymphozyten (B- und T-Zellen) gelangen über das Blut in den Lymphknoten. Die T-Zellen werden durch Chemokine zu den dendritischen Zellen in die T-Zell-Zone gelockt, während B-Zellen in die B-Zell-Zone wandern. Erkennen die Lymphozyten mit ihren spezifischen Rezeptoren ein Antigen und werden sie durch zusätzliche Signale (von DC bei T-Zellen oder T-Helferzellen bei B-Zellen) aktiviert, proliferieren sie und differenzieren sich zu Effektorzellen. Diese gelangen zusammen mit Antikörpern, die von Plasmazellen ausgeschieden werden, ins Blut. Die Effektorzellen werden durch Adhäsionsmoleküle und Chemokine in das entzündete Gewebe geleitet, wo sie in die Abwehr eingreifen.

Stärkung des Immunsystems

Im Folgenden werden die Wirkungen von einigen ausgewählten Substanzen in Bezug auf das Immunsystem erläutert. Weitere, auch sehr wichtige Wirkungen dieser Substanzen werden hier nicht erwähnt.

Eine wichtige Grundvoraussetzung für ein gut funktionierendes Immunsystem ist eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr. Nur wenn der Wasserhaushalt im Körper intakt ist, können auch der Transport und die Wanderung der Leukozyten sowie viele andere Vorgänge der Immunabwehr funktionieren.

VITAMIN C

Vitamin C stimuliert die zelluläre und humorale Immunabwehr und schützt die Phagozytenmembran vor oxidativer Selbstzerstörung, was zu einer verlängerten Lebens- und Funktionsdauer führt. Weiter ist es an der Aktivierung des Komplementsystems und an der Chemotaxis von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Monozyten beteiligt. Die Konzentration von Vitamin C in neutrophilen Granulozyten ist bis zu 40-mal höher als im Plasma. Phagozytose ist also ein Vitamin-C-konsumierender Vorgang. Weiter stimuliert Vitamin C die virale Infektabwehr via Interferonproduktion. Ein Mangel an Vitamin C kann sich mit folgenden Symptomen des Immunsystems bemerkbar machen: Infektanfälligkeit, Immundepression, erhöhte Histaminsensibilität, Thrombozytopenie, Granulozytopenie.

In Studien wurde gezeigt, dass eine rechtzeitige Vitamin-C-Supplementierung ab Erkältungsbeginn die Krankheitsdauer signifikant reduziert. Dadurch lässt sich die Phagozytoseaktivität der Leukozyten steigern.

ZINK

Neben Eisen ist Zink mengenmässig das zweithäufigste Spurenelement im Körper und Bestandteil von mehr als 300 Enzymsystemen. Im Gegensatz zu Eisen verfügt der Körper aber über kein Zinkdepot. Als Folge davon kann sich ein Zinkmangel innerhalb einer Woche induzieren lassen. In Industrieländern weisen bis zu 13 Prozent der Bevölkerung einen manifesten Zinkmangel auf, weit mehr leiden unter einem latenten Mangel. Vom letzteren sind vor allem ältere Menschen betroffen.

Zink ist für alle Zellvermehrungen im Körper unverzichtbar, was für das stark proliferierende Immunsystem ein Problem darstellt. Wichtig zu erwähnen ist, dass sowohl ein Zinkmangel sowie ein langfristiger Zinküberschuss einen negativen Effekt auf das Immunsystem haben. Dazu gibt es spezielle Zinkimport- und -exportproteine, welche die Homöostase im Körper feinregulieren. Bei Mangel kommt es zu einer verminderten Funktion der spezifischen Immunität. Der Thymus atrophiert, und somit sinkt die Zahl der T-Zellen. Monozyten und Makrophagen zeigen eine erhöhte Produktion von proinflammatorischen Cytokinen. Bei einem Überschuss kommt es zur Immunsuppression, wobei die unspezifische und die spezifische Immunantwort unterdrückt werden.

Somit ist die gesamte Immunabwehr, nämlich die zelluläre und die spezifische Abwehr, sowie das Komplementsystem und die Phagozytoseaktivität bei Zinkmangel stark reduziert. Demzufolge ist der Körper vermehrt anfällig für virale Erkrankungen wie Erkältungskrankheiten. Für Zink konnte bei In-vitro-Versuchen eine antivirale Wirkung gegen Rhinoviren gezeigt werden. Bei diesen Versuchen wurden die Virusreplikation und das Andocken der Rhinoviren an die Rezeptoren auf den Schleimhautepithelzellen, über die das Virus in die Zelle eindringt, gehemmt. In diversen Studien wurde gezeigt, dass bei akuten Infektionen wie beispielsweise Halsschmerzen, Heiserkeit oder Schnupfen eine ausreichend hohe Zinkkonzentration sowie der direkte Kontakt der Zinkionen mit der Virusoberfläche entscheidend sind. So sind zur Prophylaxe Zinksupplemente mit hoher Bioverfügbarkeit empfohlen; bei der Therapie von akuten Infektionen sind Lutschtabletten von Vorteil, damit die freien Zinkionen lokal ihre antivirale Wirkung entfalten können. Bei akuten Infekten und Erkältungen führt die Einnahme von 60 bis 90 mg/Tag zu einer Reduktion der Krankheitsdauer und zu einer deutlichen Verminderung der Symptome. Zur Verbesserung der Verträglichkeit sollten die Lutschbonbons über den Tag verteilt eingenommen werden.

Zink findet sich in der Nahrung vor allem in tierischen Proteinen, aber beispielsweise auch in Linsen, gelben Erbsen, weissen Bohnen, Weizenvollkorn, Weizenkleie sowie Haferflocken und Hühnerrei.

SELEN

Selen hat aufs Immunsystem folgende stimulierende Wirkungen: Es erhöht die Lymphozytenproliferation sowie die Synthese von Interferon- γ und steigert die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen. Es stimuliert auch die Produktion von Immunglobulinen, insbesondere von IgG.

Durch einen Selenmangel werden also die humorale sowie die zelluläre Immunabwehr beeinträchtigt, was zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führt. Es wurde auch beschrieben, dass die Virulenz (Infektionskraft) von Viren bei Selenmangel verstärkt ist. Eine tägliche supplementierende Einnahme von Selen unterdrückt beispielsweise die HIV-1-Viren-Progression und erhöht die Zahl der CD4⁺-Helferzellen. Weiter reduziert sie das Risiko von Komplikationen wie Superinfektion oder Lungenentzündung bei akuten Infekten und Erkältungen.

Selen findet sich in der Nahrung in Fisch, Fleisch, Sojabohnen, weissen Bohnen und Eiern. Um die von der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährung empfohlene Tagesdosis von 60 (f) respektive 70 (m) $\mu\text{g}/\text{Tag}$ zu erreichen, sind auch verschiedene Produkte im Handel erhältlich.

Mangelsymptome bezüglich des Immunsystems äussern sich in Infektanfälligkeit und Immunsuppression. Nach Einschätzungen der Weltgesundheitsorganisation WHO ist jedoch Selenmangel in unseren Breitengraden ein seltenes Phänomen.

VITAMIN D

Vitamin D wird als inaktive Vorstufe aufgenommen und mittels UV-Licht in der Haut in Provitamin D (Calciferol) umgewandelt. In der Leber und Niere wird es dann zum aktiven Vitamin D₃ (Calcitriol) umgewandelt. Da Makrophagen, B- und T-Lymphozyten auf ihrer Oberfläche Rezeptoren für Vitamin D besitzen, kann Vitamin D₃ via diese Rezeptoren eine immunmodulierende Wirkung auslösen. Calcitriol induziert die Differenzierung von Monozyten/Makrophagen aus den myeloiden Stammzellen. Ein Mangel an Calcitriol macht sich also in der Makrophagendifferenzierung bemerkbar. Weiter aktiviert Calcitriol dendritische Zellen, die über Interleukine die Bildung von regulatorischen T-Zellen fördern. In B-Zellen inhibiert Calcitriol die Antikörperbildung, insbesondere von IgE. Für Vitamin D werden auch immunsupprimierende Effekte auf die Karzinogene beschrieben.

PROBIOTIKA

In Studien konnte gezeigt werden, dass Probiotika die unspezifische sowie die spezifische Immunantwort stärken können. So konnte zum Beispiel der Stamm *Lactobacillus johnsonii* NCC533 die Phagozytose stimulieren, und es konnte gezeigt werden, dass eine vorübergehende Kolonisierung stattfand. Weiter wurde gezeigt, dass dieser Stamm weder eine lokale noch eine systemische Entzündung hervorruft und zur Homöostase im Darm beiträgt. Auch die spezifische Immunantwort wird durch diesen Stamm beeinflusst, indem die IgA-Produktion erhöht wird.

Bei älteren Menschen konnte mit dem Stamm *Lactobacillus paracasei* NCC2461 in Kombination mit Vitaminen und Folsäure eine erhöhte natürliche Killerzellaktivität festgestellt werden sowie eine geringere Inzidenz von Infektionen.

Die Wirksamkeit des Stammes *Streptococcus salivarius* K12, der bei zwei Prozent der Bevölkerung ein normaler Bestandteil der Mundflora ist, wurde in diversen Studien nachgewiesen. Er kann sich im Mund und Rachenraum ansiedeln und somit die Besiedlung durch pathogene Keime wie *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* verhindern. So zeigte sich bei Kindern eine signifikante Reduktion der Häufigkeit von bakterieller Tonsillitis und Mittelohrentzündung. Weiter produziert dieser Stamm die Lantibiotika Salivaricin A und B (antibiotische Peptide), die pathogene Keime wirkungsvoll bekämpfen. Durch seine immunmodulierende Wirkung schützt er auch vor viralen Infektionen wie Pharyngitis und Rhinitis.

ECHINACEA

Von *Echinacea purpurea*, *E. pallida* und *E. angustifolia* werden Extrakte der Wurzeln sowie der ganzen Droge eingesetzt. Alkoholische Wurzelextrakte zeigen *in vitro* eine Erhöhung der Phagozytoseaktivität von Granulozyten, vermutlich durch die

Wirkung von Alkamiden, was eine Steigerung der unspezifischen Abwehr bedeutet. Durch ihre Bindung üben sie einen Triggereffekt auf proinflammatorische Cytokine aus, sie wirken aber auch antiphlogistisch. Arabinogalactanproteinen der Droge *E. purpurea* wurde die Aktivierung des Komplementsystems nachgewiesen.

Laut dem Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) werden feste oder flüssige Frischpflanz Zubereitungen zur kurzfristigen innerlichen Anwendung zur Vorbeugung und Behandlung von Erkältungskrankheiten eingesetzt. Laut der European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP) wird die Droge innerlich zur unterstützenden Behandlung wiederkehrender Infekte der oberen Atemwege und der ableitenden Harnwege eingenommen. Die Kommission E (wissenschaftliche Sachverständigenkommission für pflanzliche Arzneimittel des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, Deutschland) empfiehlt *Echinacea*-Zubereitungen zur inneren Anwendung als Unterstützung zur Behandlung rezidivierender Infekte im Bereich der Atemwege und der ableitenden Harnwege.

GENÜGEND BEWEGUNG UND SCHLAF

Dass körperliche Bewegung gesund ist, ist unbestritten. In Bezug auf das Immunsystem ist das einfach zu begründen, da die Lymphe ja passiv über Muskelbewegung transportiert wird. Somit hängt die Immunantwort von der Bewegung ab, wodurch der Transport der Antigene und Leukozyten in den drainierenden Lymphknoten gewährleistet ist. Hierzu genügen 30 Minuten Bewegung pro Tag wie einfaches Spazierengehen. Eine gesteigerte körperliche Aktivität führt zu einer höheren Proliferationskapazität der Lymphozyten und einer grösseren NK-Aktivität, also zu einer gut aktiven Immunabwehr. Extreme Anstrengungen wie beispielsweise ein Marathonlauf sind kontraproduktiv und führen zu einer erniedrigten NK-Aktivität und Granulozytenfunktion. Zwei bis drei Trainingseinheiten von ca. 1 Stunde pro Woche haben einen positiven Einfluss aufs Immunsystem, übermässiger Sport hat negative Einflüsse.

Auch Schlaf hat einen direkten Einfluss aufs Immunsystem. Massiver Schlafentzug führt zu einem Immundefizit, ein kurzzeitiger Schlafentzug reduziert die NK-Zellaktivität. Im Gegensatz dazu beobachtet man bei vielen Infektionen ein erhöhtes Schlafbedürfnis, was durch proinflammatorische Cytokine gefördert wird. Insgesamt steht hier die Forschung noch ziemlich am Anfang, aber klar ist, dass die Wechselwirkungen zwischen Immunsystem und Schlaf für eine gesunde Immunabwehr von grosser Bedeutung sind.

Glossar / Literaturhinweise

GLOSSAR

- **α- UND β-DEFENSINE** Peptide, die Bakterienzellwände zerstören können
- **ANTIGENPROZESSIERUNG** Antigen wird durch die Körperzelle aufgenommen und in kleine Peptidfragmente zerlegt und dann auf der Zelloberfläche in MHC-Molekülen den T-Zellen präsentiert
- **APOPTOSE** Programmierter Zelltod
- **CHEMOKINE** Untergruppe der Zytokine; kleinere Proteine, die durch Chemotaxis auf Zellen wirken
- **CHEMOTAXIS** Beeinflussung der Bewegungsrichtung von Zellen als Antwort auf eine chemische Substanz
- **ERYTHROZYTEN** Rote Blutkörperchen
- **ESCOP** European Scientific Cooperative on Phytotherapy
- **GRANULOZYTOPENIE** Krankheit mit einer verminderten Anzahl von neutrophilen Granulozyten im Blut
- **HÄMATOPOESE** Blutbildung
- **HMPC** Committee on Herbal Medicinal Products
- **IMMUNGLOBULINE (IG)** Antikörper
- **LYMHOIDE VORLÄUFERZELLEN** Daraus entwickeln sich natürliche Killerzellen, plasmazytoide dendritische Zellen, T- und B-Lymphozyten
- **LYSOZYM** Enzym in Sekreten, das antibakteriell, antiviral und entzündungshemmend wirkt
- **MEGAKARYOZYTEN** Daraus schnüren sich Thrombozyten ab
- **MICROBIOM** Gesamtheit der Mikroorganismen, die den Menschen oder andere Lebewesen besiedeln
- **MHC-KLASSE-I-MOLEKÜL** Major Histocompatibility Complex-Klasse-I-Molekül = Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse-I-Molekül, findet sich auf allen kernhaltigen Körperzellen
- **MHC-KLASSE-II-MOLEKÜL** Major Histocompatibility Complex-Klasse-II-Molekül = Haupthistokompatibilitätskomplex-Klasse-II-Molekül, findet sich auf antigenpräsentierenden Zellen, d.h. Makrophagen, dendritischen Zellen sowie B-Zellen
- **MYELOIDE VORLÄUFERZELLEN** Daraus entwickeln sich Erythrozyten, Megakaryozyten, sowie eosine, neutrophile und basophile Granulozyten, Mastzellen, dendritische Zellen und Monozyten
- **THROMBOZYTEN** Blutplättchen
- **THROMBOZYTOPENIE** Mangel an Blutplättchen im Blut
- **VIRULENZ** Infektionskraft eines Erregers, Ausprägung der pathogenen Potenz eines Erregers

QUELLEN UND FACHLITERATUR

- Abul K. Abbas et al, Cellular and Molecular Immunology. 9th edition, Elsevier, 2018
- Abul K. Abbas et al, Basic Immunology. 5th edition, Elsevier, 2016
- Lothar Rink et al, Immunologie für Einsteiger. Springer Spektrum, 2. Auflage, 2015
- Stephan H.E. Kaufmann, Basiswissen Immunologie, Springer, 2014
- 5. Schweizer Ernährungsbericht, 5.1. 2017, S. 801–812. www.blv.admin.ch/blv/de/home/suche.html#probiotika [Zugriff am 3. Juli 2018]
- Uwe Gröber, Mikronährstoffe: Metabolic Tuning-Prävention-Therapie. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 3. Auflage, 2011
- Orthomolekulare Medizin, 2. Auflage 2002, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- Uwe Gröber et al, Handbuch Nährstoffe. Trias Verlag, 12. Auflage, 2012
- Angelika Vollmar, Immunologie, Grundlagen und Wirkstoffe. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2005
- Mödling Wichtl, Teedrogen und Phytopharmaka, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 6. Auflage, 2016
- Roche Online Lexikon, 5. Auflage, www.roche.de/lexikon/index.htm?userInput=Suche%20im%20Roche%20Lexikon&loc=www.roche.de [Zugriff am 4.9.2018]
- www.sge-ssn.ch/grundlagen/lebensmittel-und-naehrstoffe/naehrstoffempfehlungen/dachreferenzwerte/ [Zugriff am 20.8.2018]
- Francesco Di Piero et. al, Positive clinical outcomes derived from using Streptococcus salivarius K12 to prevent streptococcal pharyngotonsillitis in children: a pilot investigation. Dove Press journal: Drug, Healthcare and Patient Safety, 2016
- Francesco Di Piero et. al, Effect of administration of Streptococcus salivarius K12 on the occurrence of streptococcal pharyngotonsillitis, scarlet fever and acute otitis media in 3 years old children. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016

IMPRESSUM

Dieses Fachdossier ist eine Themenbeilage des Verlages zur Fachzeitschrift *d-inside*.

© 2018 – Schweizerischer Drogistenverband SDV, 2502 Biel, Schweiz

Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck und Weiterbreitung, auch in elektronischer Form, nur mit ausdrücklicher Genehmigung des SDV.

Herausgeber und Verlag Schweizerischer Drogistenverband, Nidaugasse 15, 2502 Biel, Telefon 032 328 50 30, Fax 032 328 50 41, info@drogistenverband.ch, www.drogistenverband.ch. **Geschäftsführung** Frank Storrer.

Redaktion Lukas Fuhrer. **Autorin** Dr. phil. nat. Anita Finger Weber.

Fachprüfung Wissenschaftliche Fachstelle SDV. **Layout** Claudia Luginbühl.

Anzeigen Monika Marti, insetate@drogistenverband.ch.

Druck W. Gassmann AG, Biel.

printed in
switzerland