

Das Immunsystem des Kindes

37. Pädiatref, Köln, 5.4.2014; 9.15-9.45

Tim Niehues

HELIOS Klinikum Krefeld



Offenlegung Industriesponsoring, Disclaimer

Tim Niehues;

Vortragshonorare, Advisory Boards,
Unterstützung von Studien: alles <10000€

Abbott®, Baxter®, Essex Pharma®, Novartis®,
Pfizer®, Bristol-Myers Squibb®, ZLB Behring®,
Baxter®, Octapharma®, Glaxo Smith Kline®

Inhalt des Vortrages geistiges Eigentum von TN

Mitarbeit: Gregor Dückers



Bücher zum Thema

- Klinische Immunologie
- Fundamental Immunology
- Astrid Grams, Vorklinik vernetzt: **Das Immunsystem**, Elsevier GmbH, München · ISBN 3-437-43650-3
- Comic DSAI
- www.eurodiagnostica.com

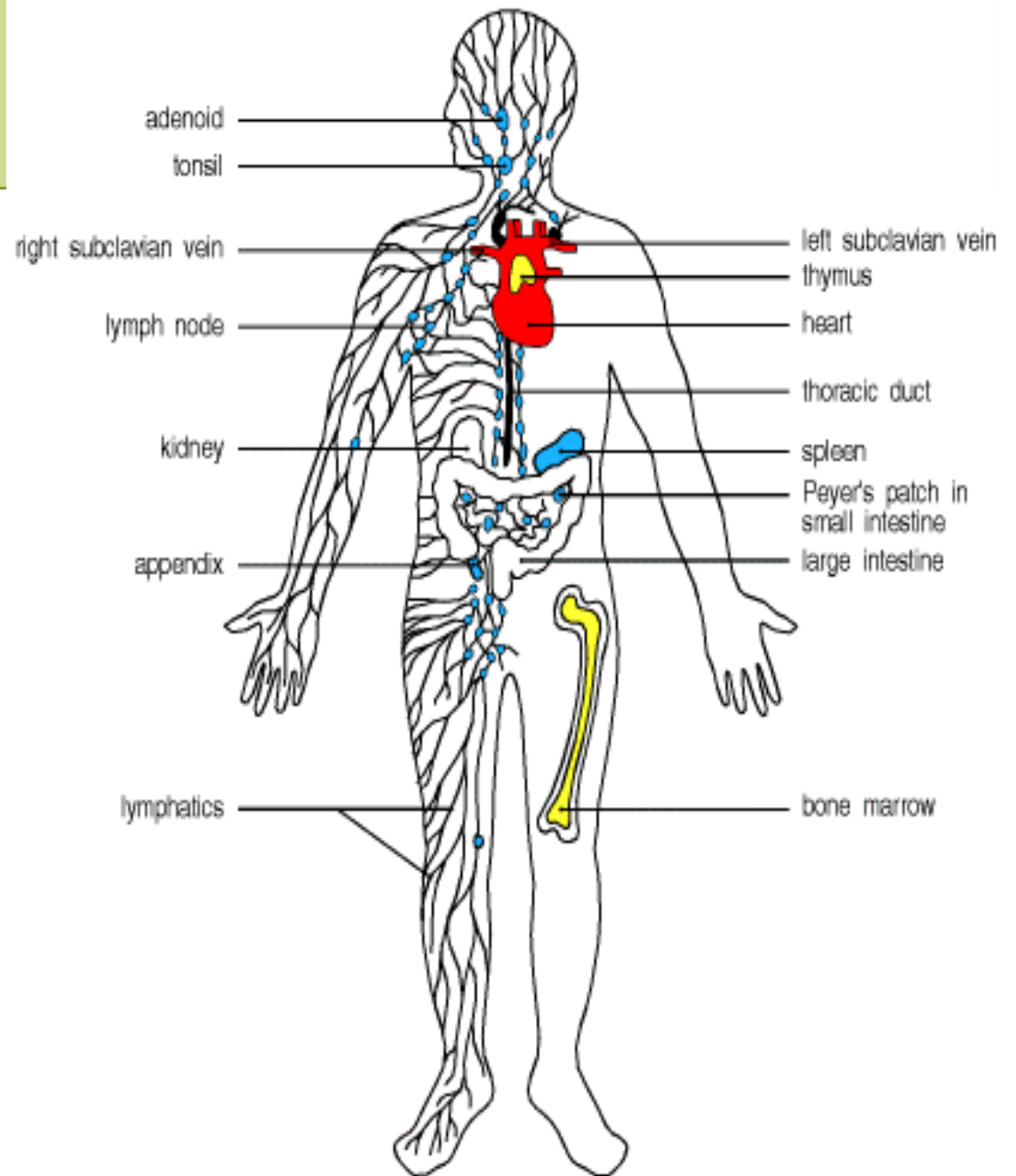
Lernziele

- Was ist das Immunsystem und woraus besteht es ?
- Wie funktioniert das Immunsystem ?
- Was ist besonders beim Kind? Wie messe ich beim Kind, ob Immunsystem intakt ist ?

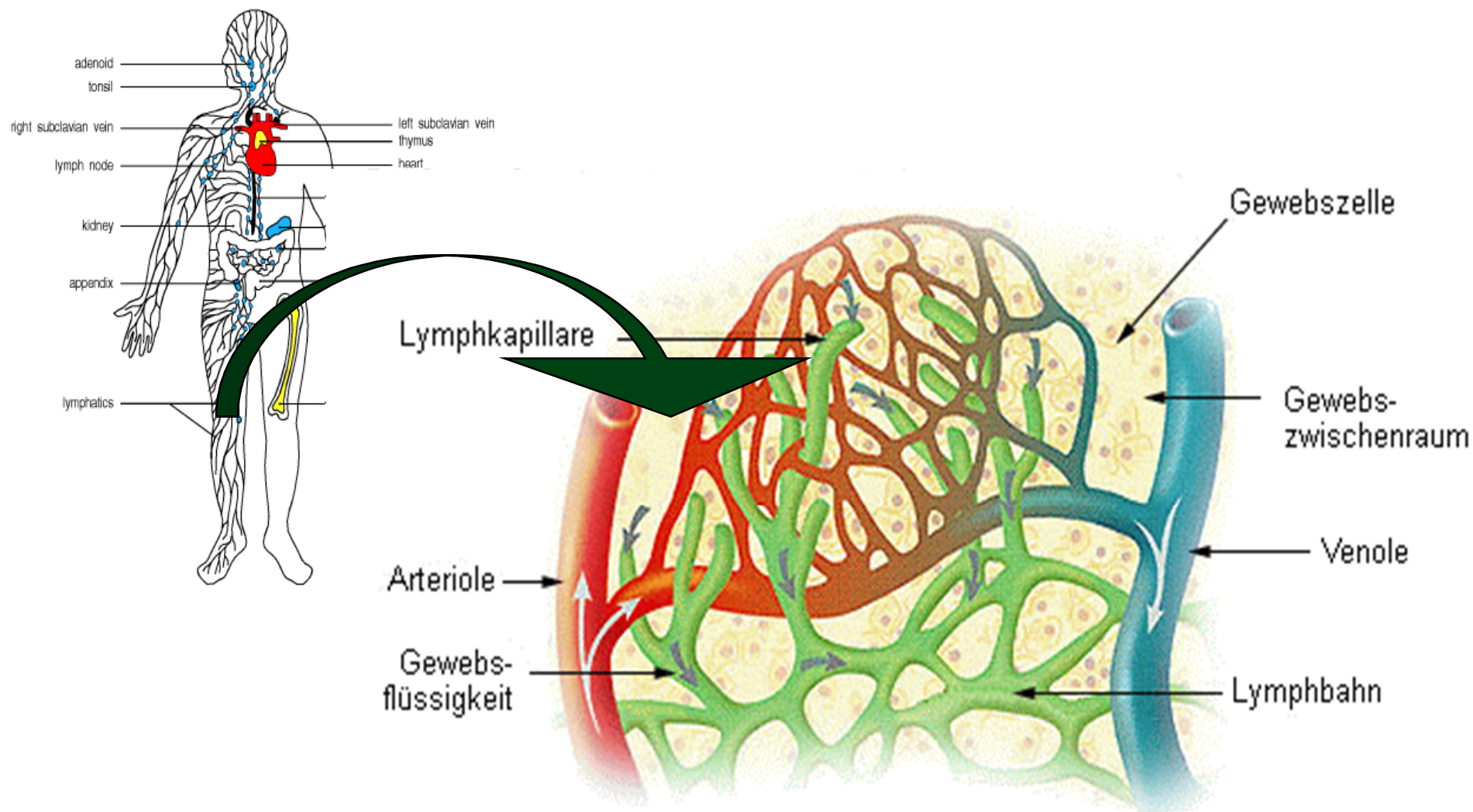
Immunsystem (Wikipedia, 4/2014)

- Als **Immunsystem** (lat. *immunis* ‚unberührt‘, ‚frei‘, ‚rein‘) wird das biologische Abwehrsystem höherer Lebewesen bezeichnet, das Gewebeschädigungen durch Krankheitserreger verhindert.
- Es entfernt in den Körper eingedrungene Mikroorganismen, fremde Substanzen und ist außerdem in der Lage, fehlerhaft gewordene körpereigene Zellen zu zerstören.

Das Immunsystem - Anatomie



Das Lymphgefäßssystem



Immunsysteme - Klassifikation

- Innate

Phagozyten, NK Zellen, Komplement

- Angeborene „einfache“ Rezeptoren
- Phylogenetisch alt, rapid-response System

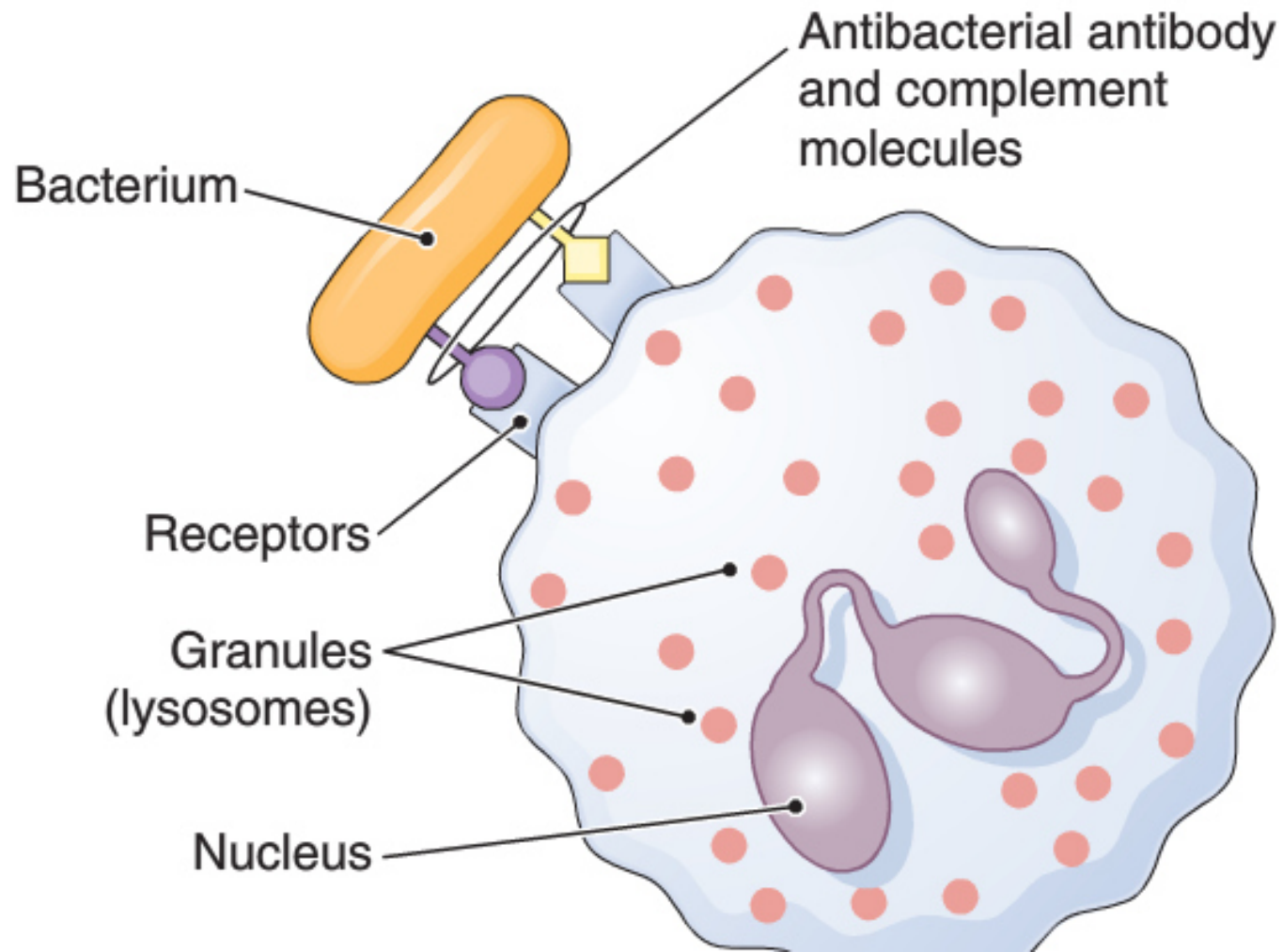
- Adaptives

T-Zellen; B-Zellen, Antikörper

- Fähigkeit *nach der Geburt* Immunoglobuline und Rezeptoren zu verändern (somatic mutation and gene rearrangement): Hoch diversifiziertes Repertoire, Memory

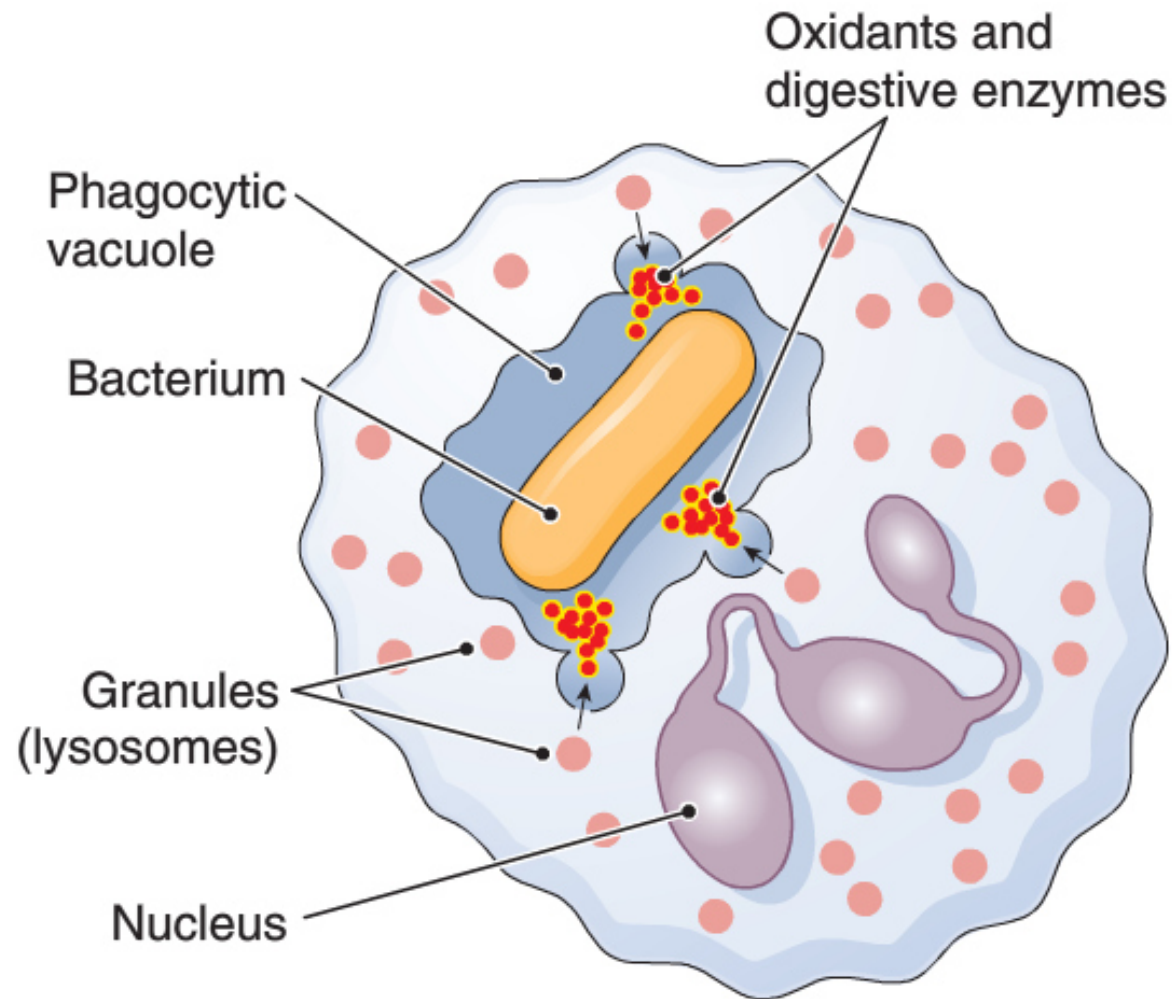
Immunsysteme – Innate

Opsoniertes Bakterium wird erkannt

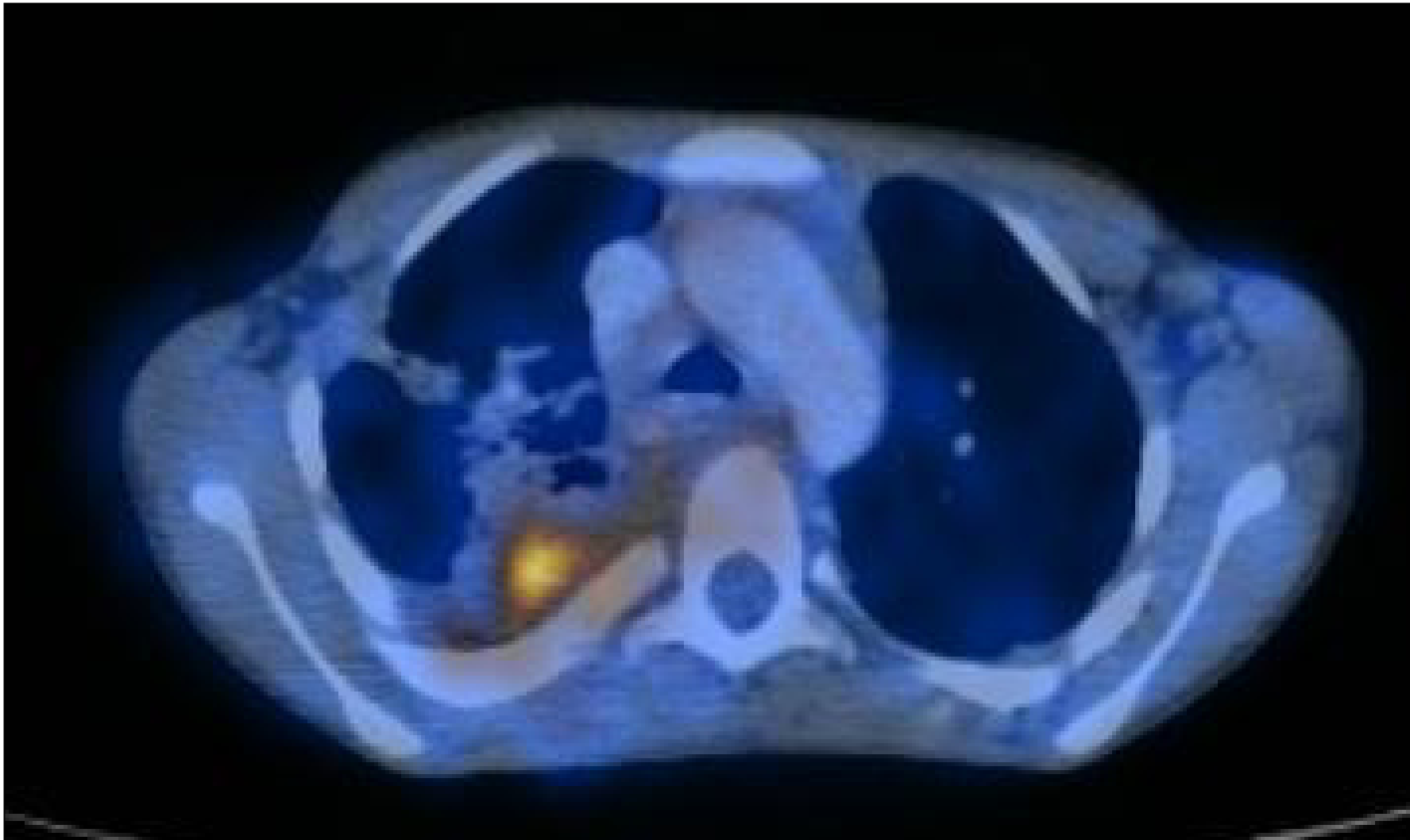


Immunsysteme – Innate

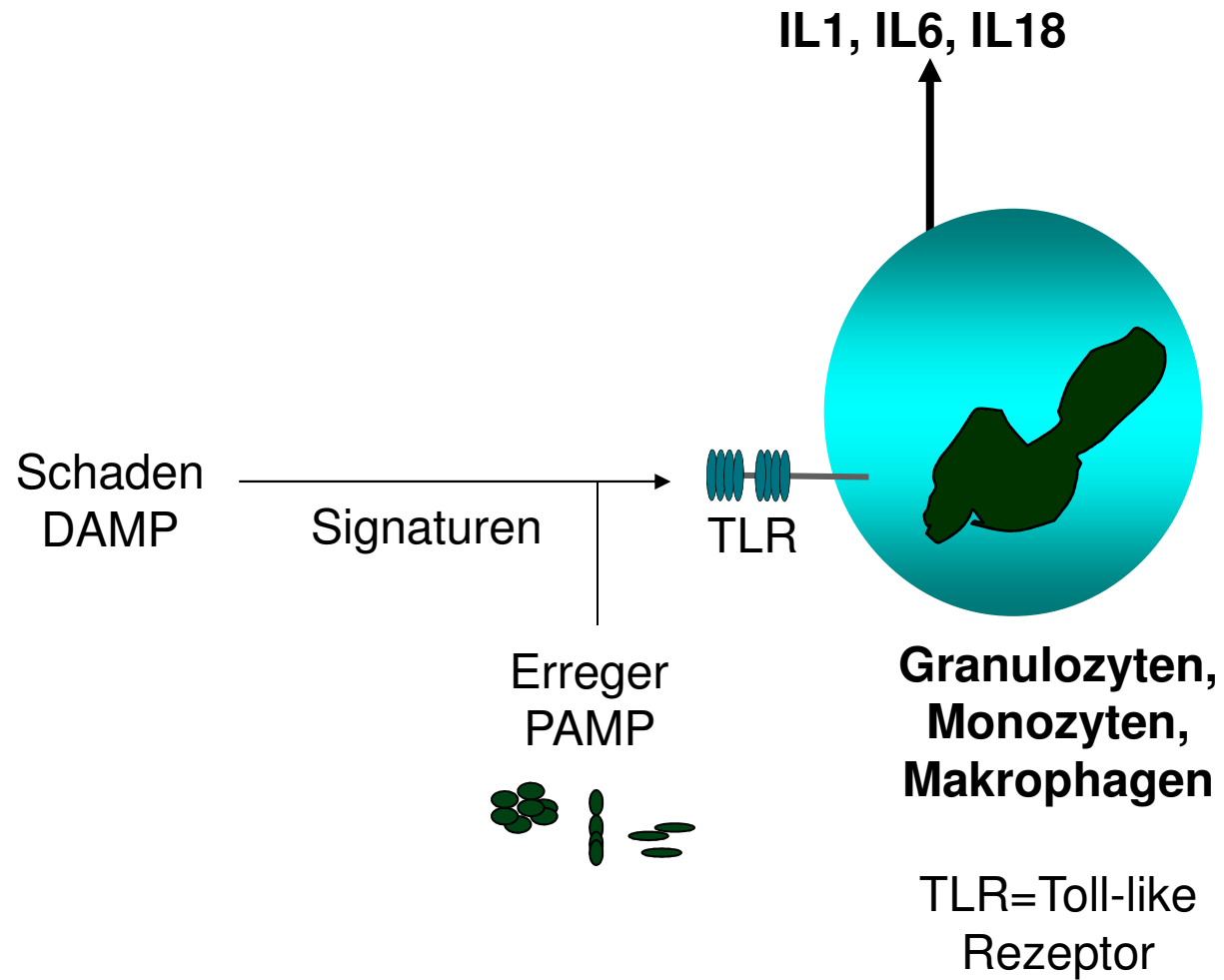
Phagozytose und intrazelluläres Killing



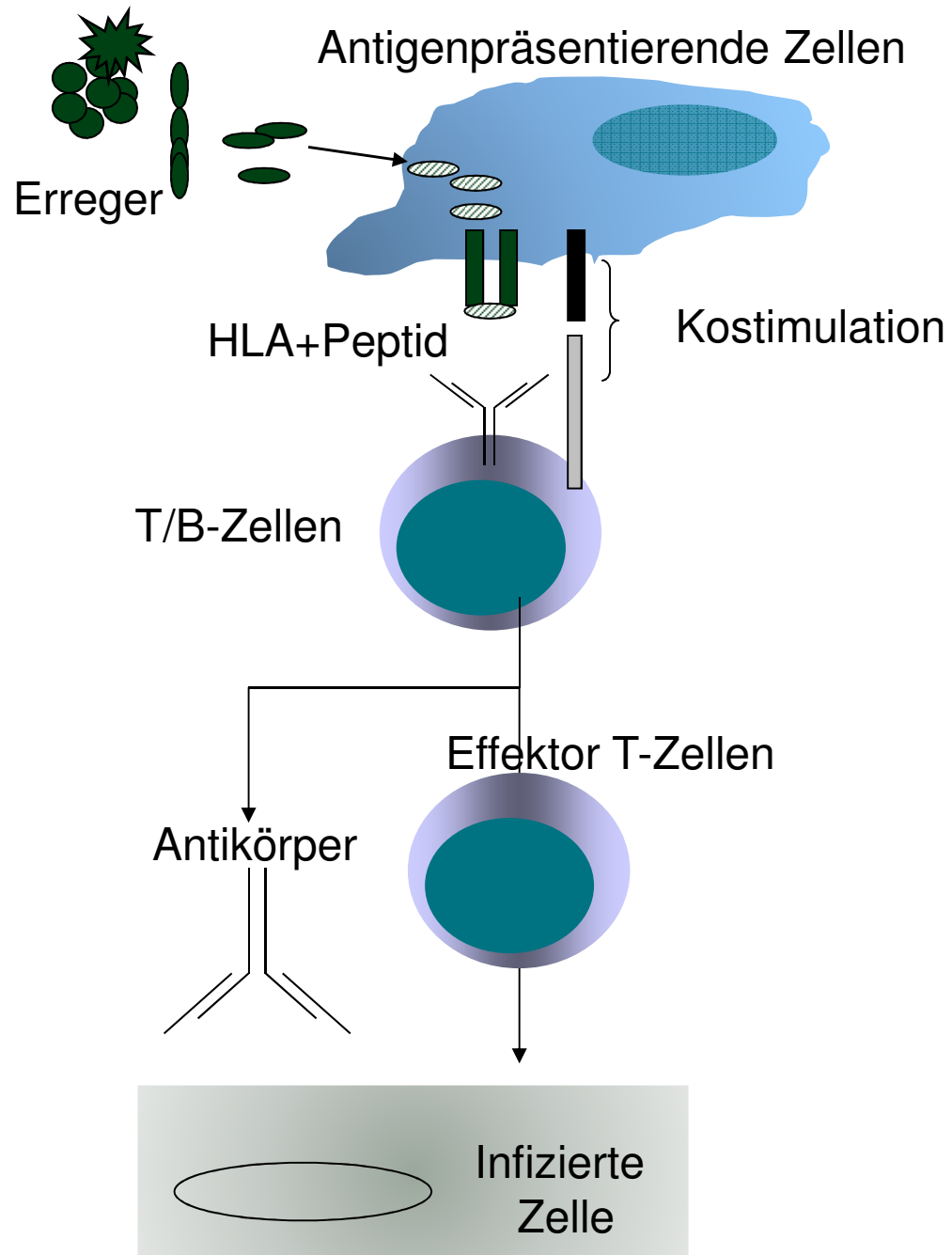
Septische Granulomatose: Osteomyelitis 4. Rippe
Abszessbildung, Phlegmone (*Staph. Aureus*, *Asp. terreus*)



Immunsysteme - Innate



Immunsysteme – Adaptives



Lernziele

- Was ist das Immunsystem und woraus besteht es ?
- Wie funktioniert das Immunsystem ?
- Was ist besonders beim Kind? Wie messe ich beim Kind, ob Immunsystem intakt ist ?

Innate Immunsystem: 2011, ein besonderes Jahr (Spiegel online)



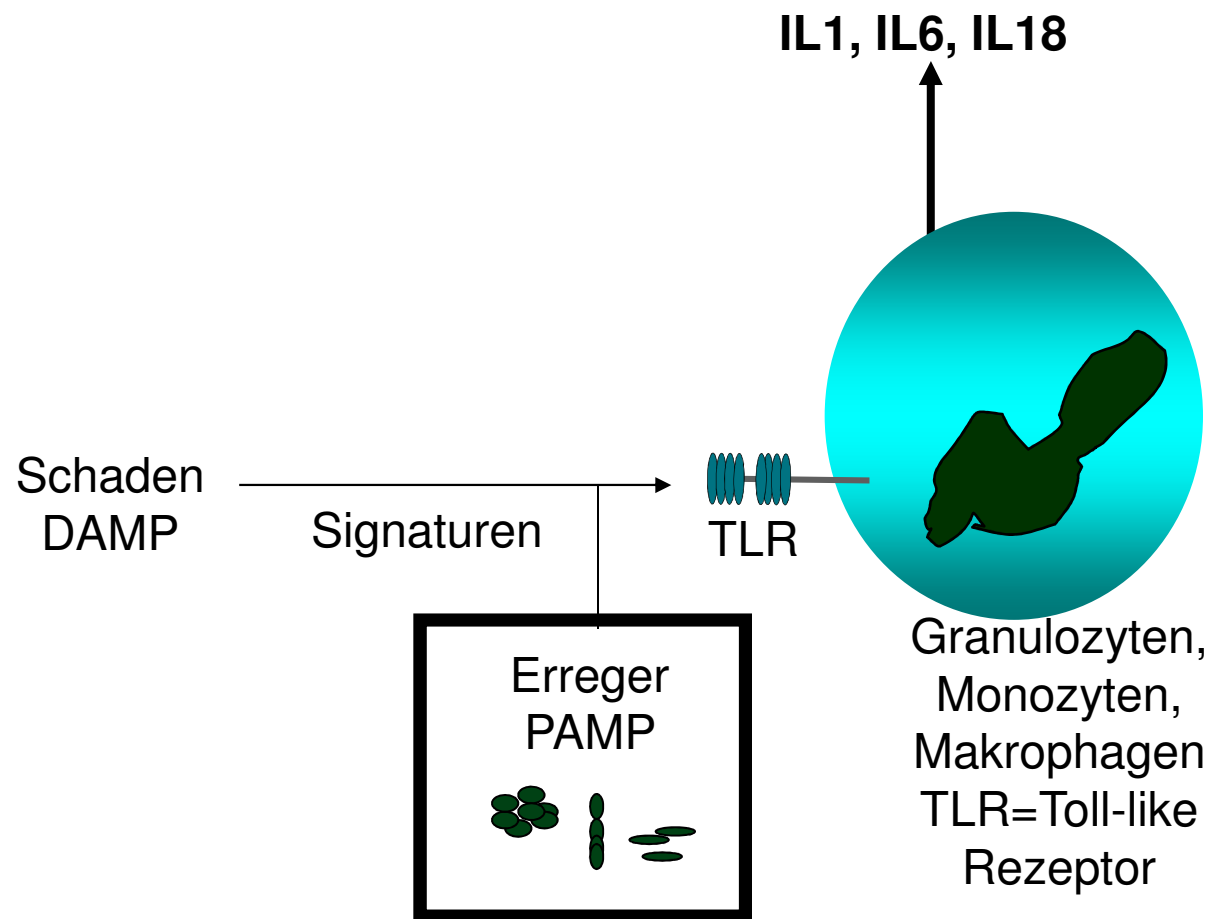
Drei Immun-Forscher bekommen Medizin-Nobelpreis



DPA

Beutler, Hoffmann und Steinman: Nobelpreis für drei Immunologen

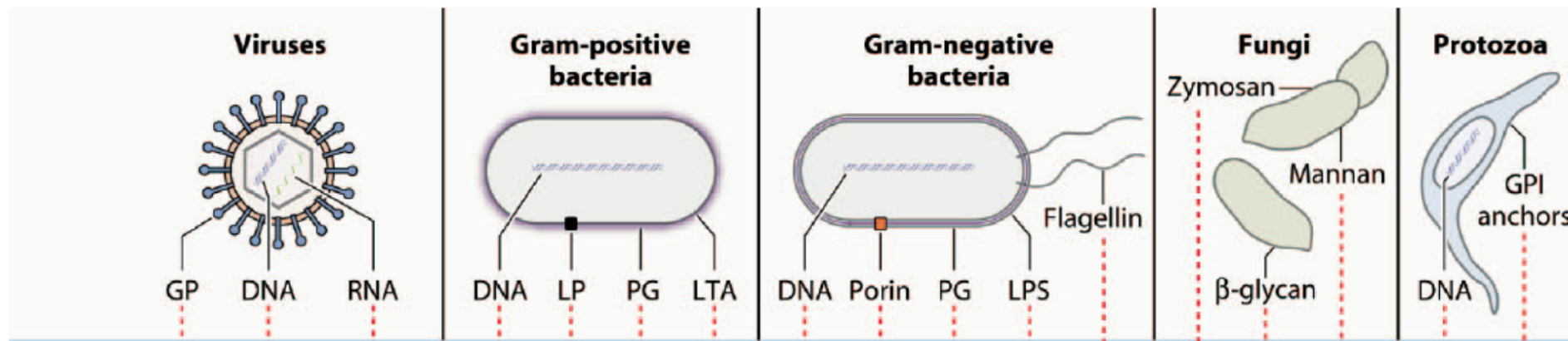
Immunsysteme - Innate



Mustererkennung (Google-Suche; Pattern recognition)



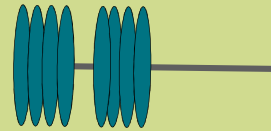
Pathogen associated molecular patterns (PAMPs)



- **Nukleinsäuren**, DNA, dsRNA, ssRNA, and 5-triphosphate RNA
- **Glykoproteine (GP)**
- **Lipoproteine (LP)**
- **Membranbestandteile**
 - peptidoglycans [PG], lipoteichoic acid [LTA], LPS, and GPI anchors.

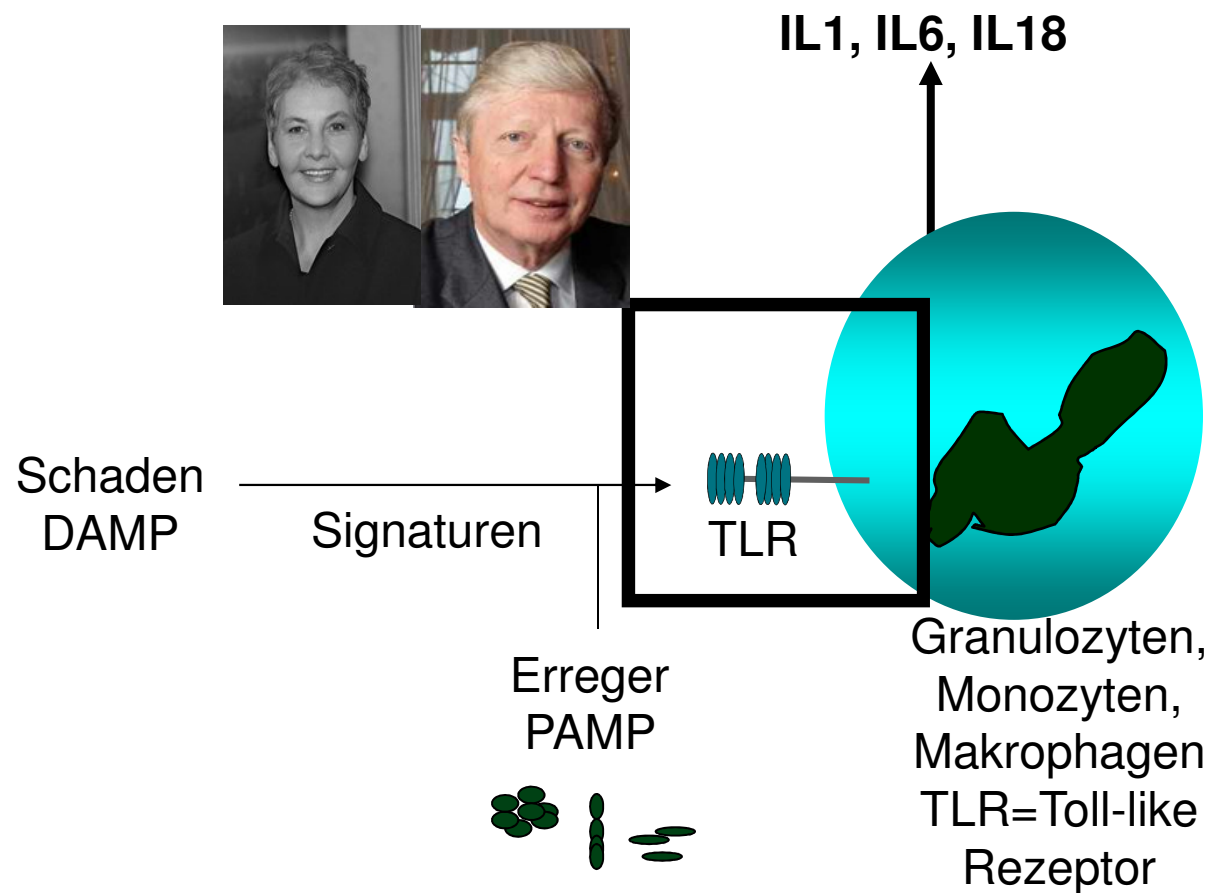


Pattern recognition receptors



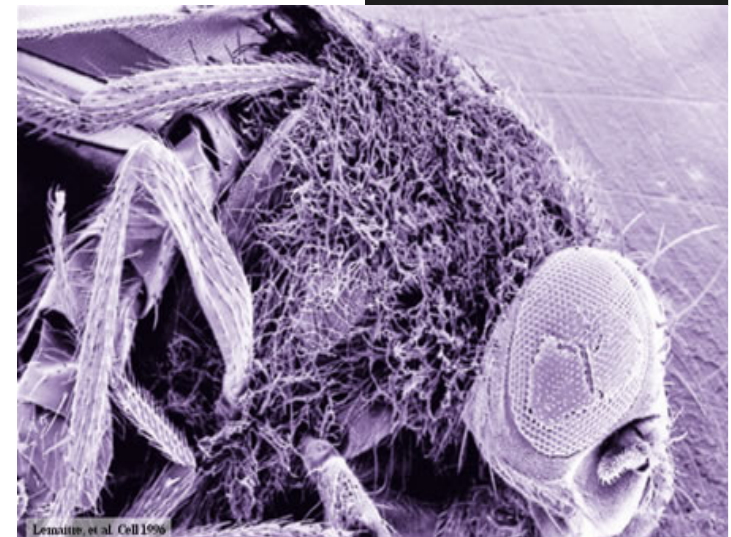
- **TLRs** = Toll like receptor

Immunsysteme - Innate



Warum sind Toll-like Rezeptoren TOLL?

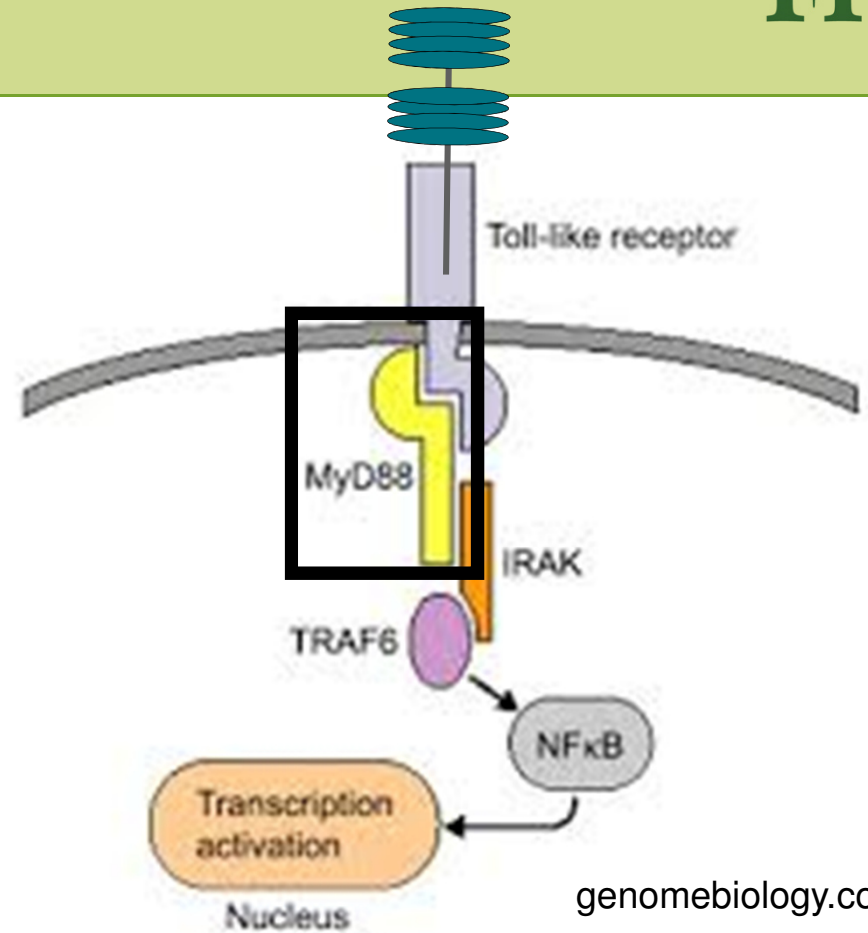
- Nobelpreis 1995: Frau Nüsslein-Vollhard
- *Toller* Eindruck („Das ist ja toll“), den *Drosophila*-Mutanten auf die Forschergruppe machten.
- Toll-negative Mutanten sehr anfällig gegen Pilzbefall.



Zu wenig Innate Immunsystem **MYD88 Defekt**



Rez. Invasive Pneumokokken-,
Staphylokokkeninfektionen



Immunsysteme - Klassifikation

- Innate
 - Phagozyten, NK Zellen, Komplement
 - Angeborene „einfache“ Rezeptoren
 - Phylogenetisch alt, rapid-response System

- Adaptives
 - T-Zellen; B-Zellen, Antikörper
 - Fähigkeit *nach der Geburt* Immunoglobuline und Rezeptoren zu verändern (somatic mutation and gene rearrangement): Hoch diversifiziertes Repertoire, Memory

Beispiel Virusinfektion

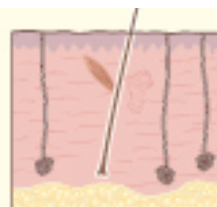


Besiedlung Schleimhaut



1. Barriere (unspezifisch)

Undurchlässigkeit für Erreger
Säureschutzmantel
Lysozym → bakterizid



Haut

Schleim und Flimmerepithel
→ Auswärtstransport



Atemwege

Magensäure → bakterizid



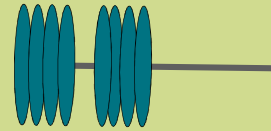
Magen

Spülfunktion → Auswärtstransport

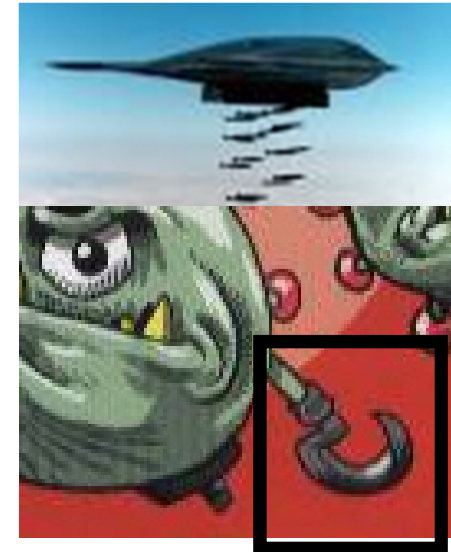


Harnwege

2. Barriere: Innate Immunsystem



- Flug unter Radar
- Inhibition der Pattern Recognition Rezeptoren (z.B. Toll-like Rezeptor) oder deren abhängige Signaltransduktion (z.B. MyD88) durch **virale Proteine**
 - Influenza Protein NS1
 - HSV-1 Protein US11
 - U.s.w.



Besiedlung einzelner Zellen



Virusvermehrung in der Zelle



Virusvermehrung außerhalb der Zelle



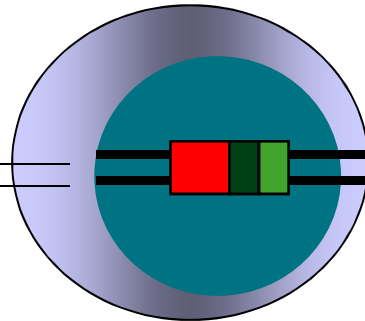
Auf dem Weg zum Lymphknoten



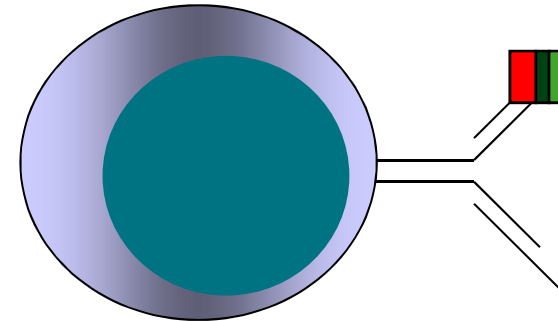
3. Barriere: T-Zellen/ B-Zellen/Antikörper: Antigenspezifität, Immunologisches Gedächtnis



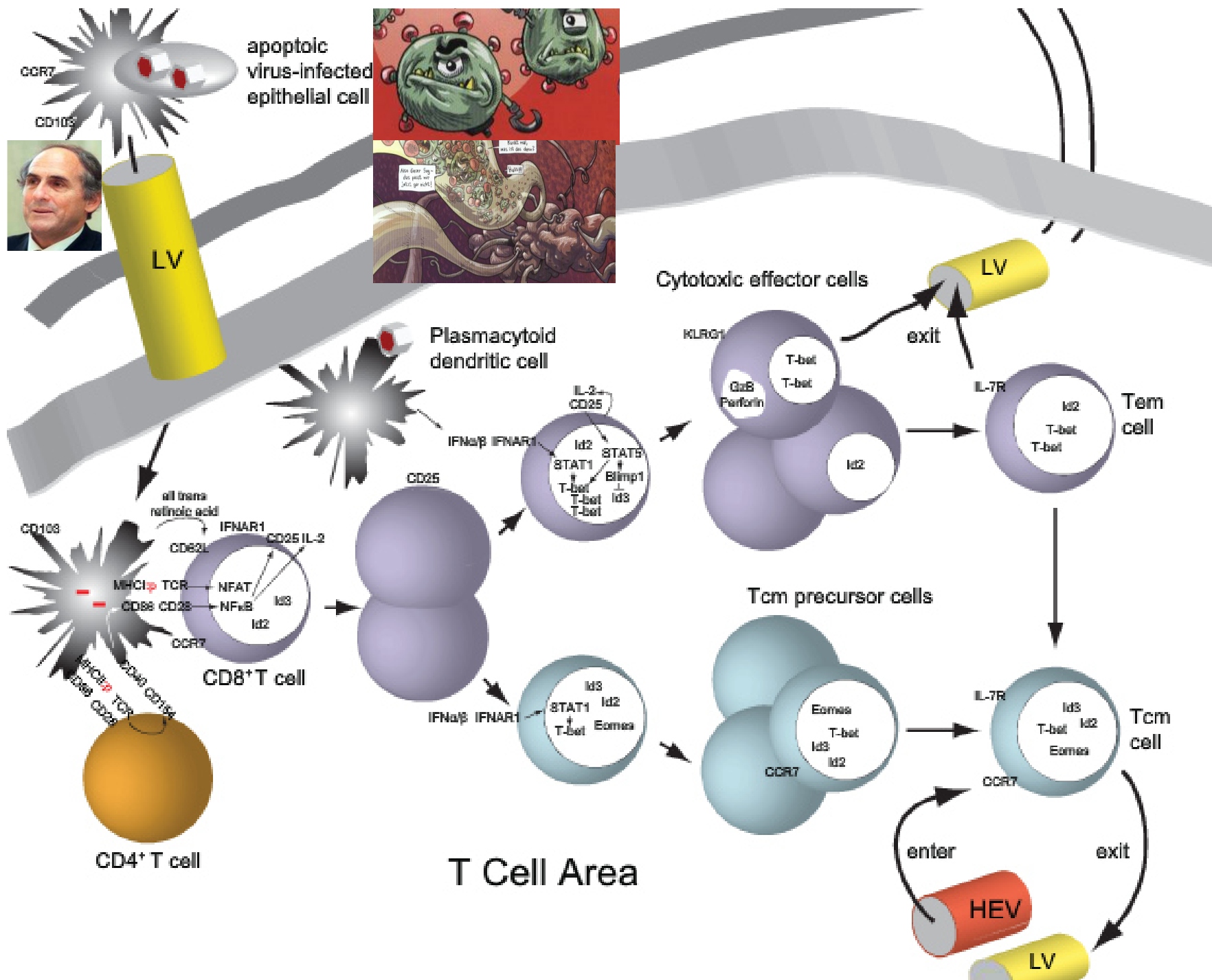
Erstkontakt



Reifung



Gedächtniszellen



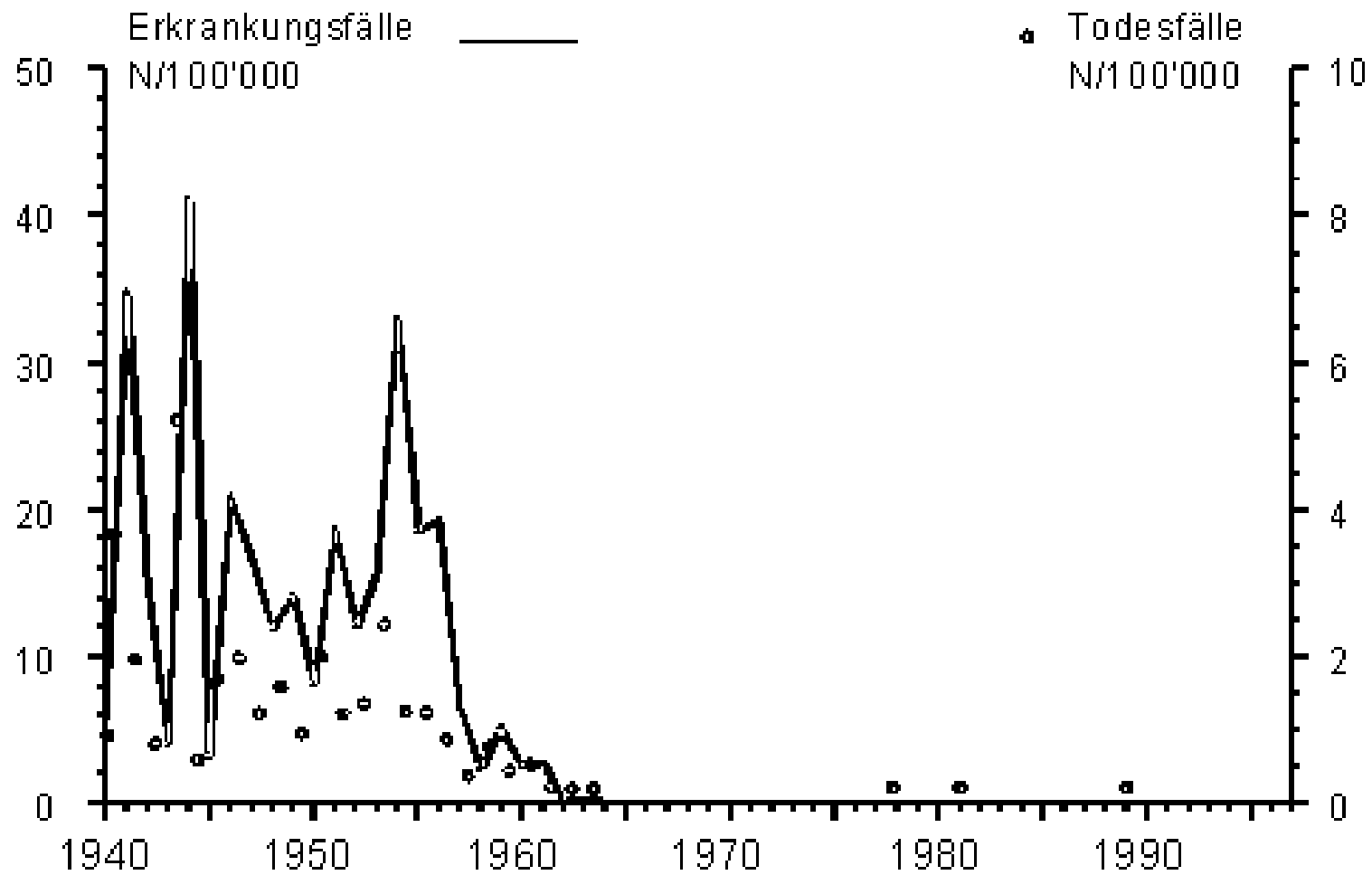


Gedächtnis (**Luis Buñuel** 1900-1983)

- *Man muss erst beginnen, sein Gedächtnis zu verlieren, und sei es nur stückweise, um sich darüber klar zu werden, dass das Gedächtnis unser ganzes Leben ist*

Immunologisches Gedächtnis

Polio-Impfung 1957



Lernziele

- Was ist das Immunsystem und woraus besteht es ?
- Wie funktioniert das Immunsystem ?
- Was ist besonders beim Kind? Wie messe ich beim Kind, ob Immunsystem intakt ist ?

Anatomie, Exposition

- geringer Durchmesser der Atemwege
- Atemwege + Tuba auditiv schnell verlegt

Kindergarten, KiTa

- Häufiger Hand zu Hand Kontakt
- Enger Sozialkontakt beim Spiel



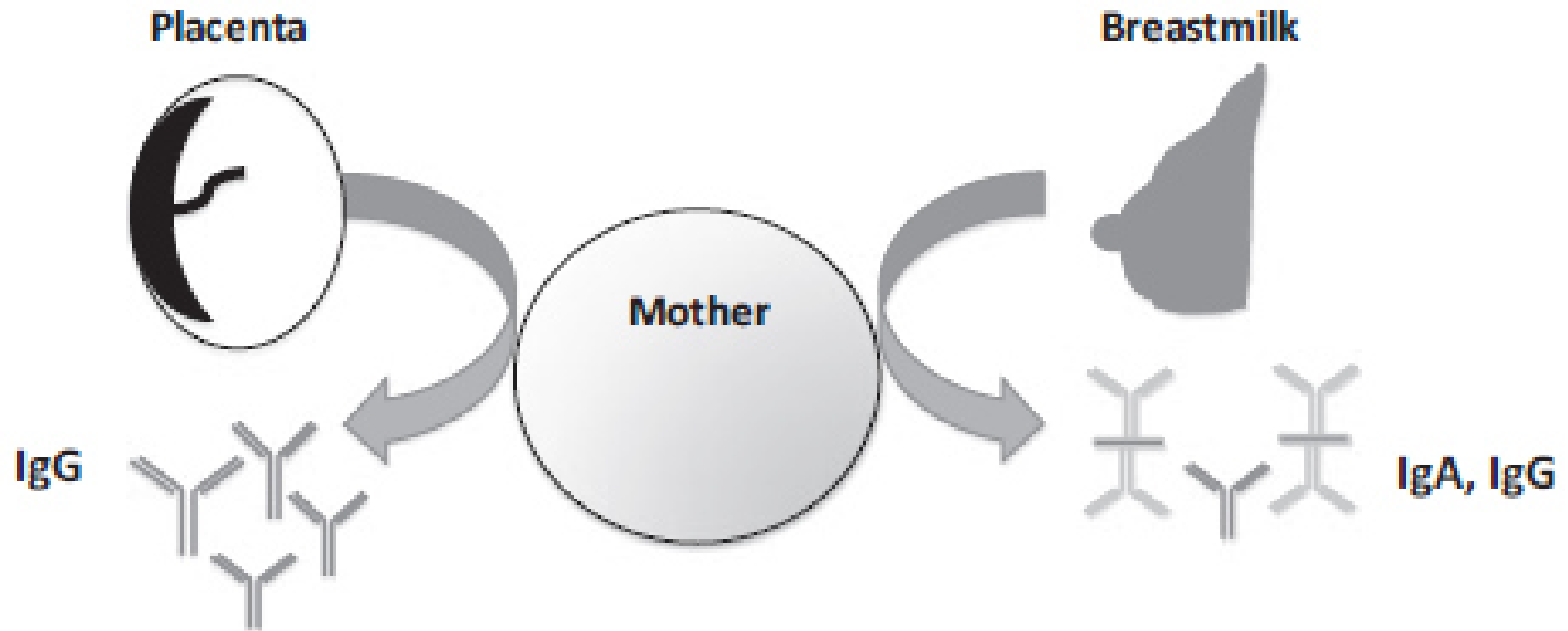
fissuraeaudicao.wordpress.com

Innate Immunsystem z.B. beim NG

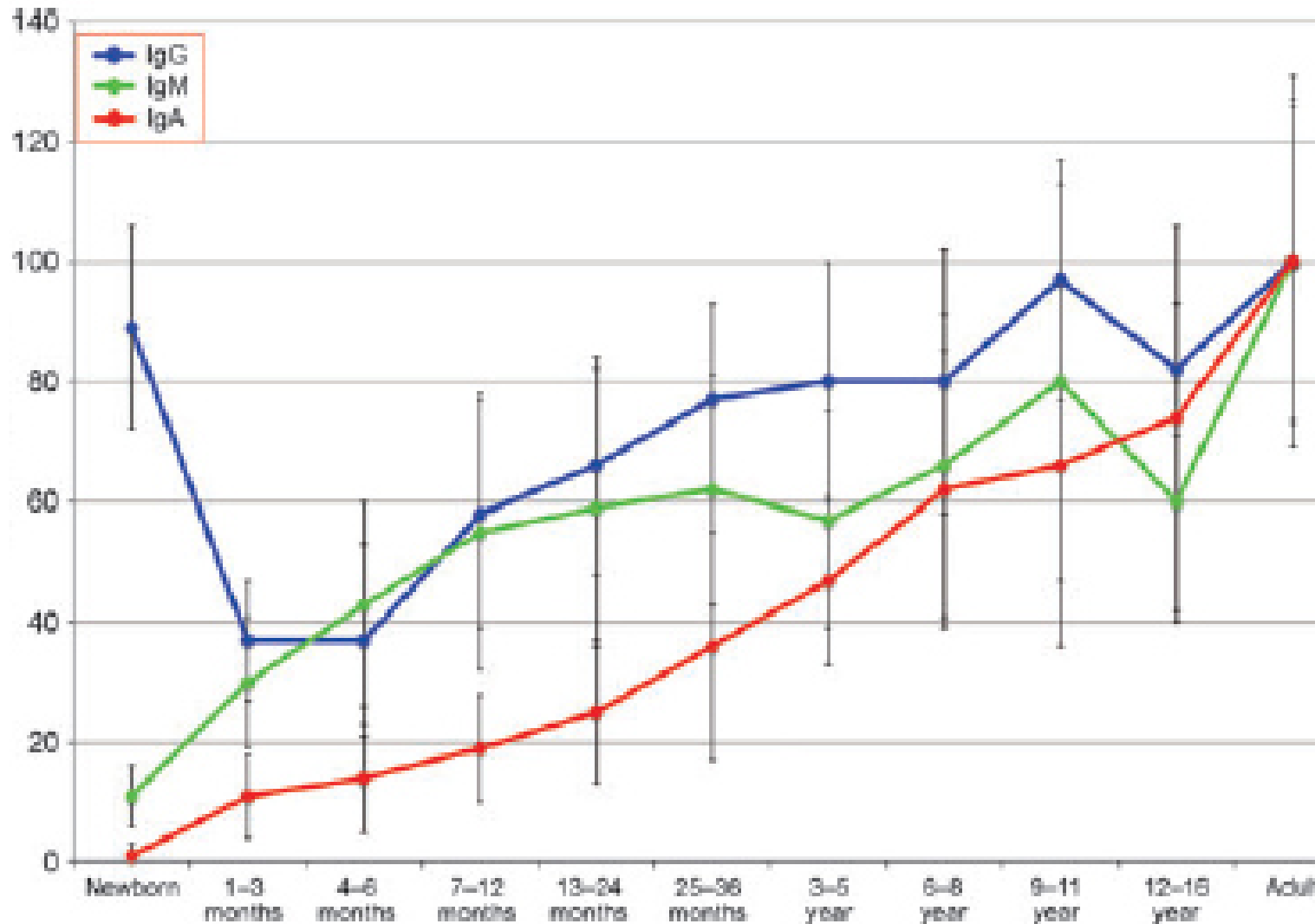
Deutlich reduziert i. Vgl zu Erwachsenen !!!!

- Komplementfaktoren (ca. um die Hälfte)
- Opsonierung
- Phagozytose
- Intrazelluläres Killing
- Chemotaxis und Migration
- Netzformation

Adaptives Immunsystem beim Säugling: Noch kein Gedächtnis, also Leih-Antikörper



Adaptives Immunsystem beim Kind: % Antikörper i. Vgl. zu Level Erwachsener





Tipps zur Suche

12 PID-Warnzeichen

- IDCC Berlin
- Selbsthilfegruppen
- Immunsystem - Elemente
- Immunsystem Störungen
- Immunologische Tabellen
- PID-Informationen
- PID-Diagnostik
- Immunstimulation
- Sponsoren
- Links
- Impressum
- Newsletter

Referenzwerte für Serum-Konzentrationen der IgG-Subklassen bei Kindern und Erwachsenen Reagenzien der Firma "The Binding Site"

Alter	IgG1 (g/l)	IgG2 (g/l)	IgG3 (g/l)	IgG4 (g/l)
0,5 - 1 Jahr	1,4 - 6,2	0,41-1,30	0,11 - 0,85	0,000 - 0,008
1 bis 1,5 Jahre	1,7 - 6,5	0,4 - 1,40	0,12 - 0,87	0,000 - 0,255
1,5 bis 2 Jahre	2,2 - 7,2	0,5 - 1,8	0,14 - 0,91	0,000 - 0,408
2 bis 3 Jahre	2,4 - 7,8	0,55 - 2,0	0,15 - 0,93	0,006 - 0,689
3 bis 4 Jahre	2,7 - 8,1	0,65 - 2,20	0,16 - 0,96	0,012 - 0,938
4 bis 6 Jahre	3,0 - 8,4	0,7 - 2,55	0,17 - 0,97	0,017 - 1,157
6 bis 9 Jahre	3,5 - 9,1	0,85 - 3,30	0,2 - 1,04	0,030 - 1,577
9 bis 12 Jahre	3,7 - 9,3	1,0 - 4,00	0,22 - 1,09	0,043 - 1,900
12 bis 18 Jahre	3,7 - 9,1	1,1 - 4,85	0,24 - 1,16	0,052 - 1,961
Erwachsene	2,8 - 8,0	1,15 - 6,70	0,24 - 1,25	0,052 - 1,250

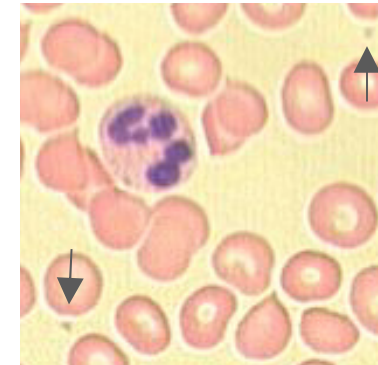
nach Schauer et al., Clinical Chemist 49, 1924-9 (2003)

- Differential Blutbild:

Lymphozyten (z.B. *kombinierte ID*)

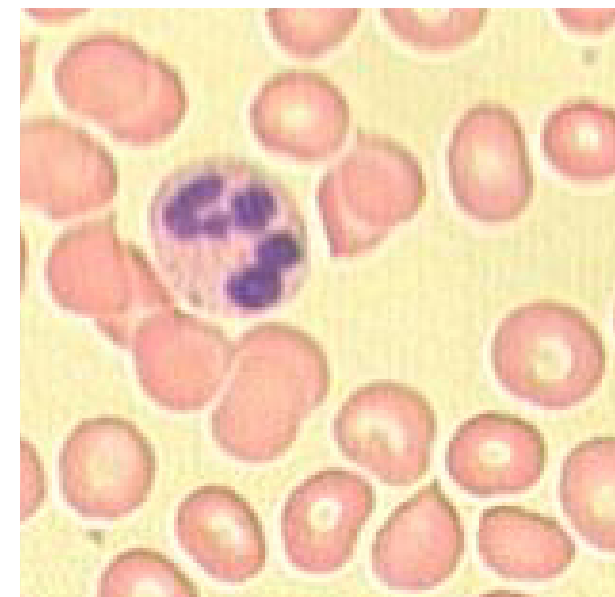
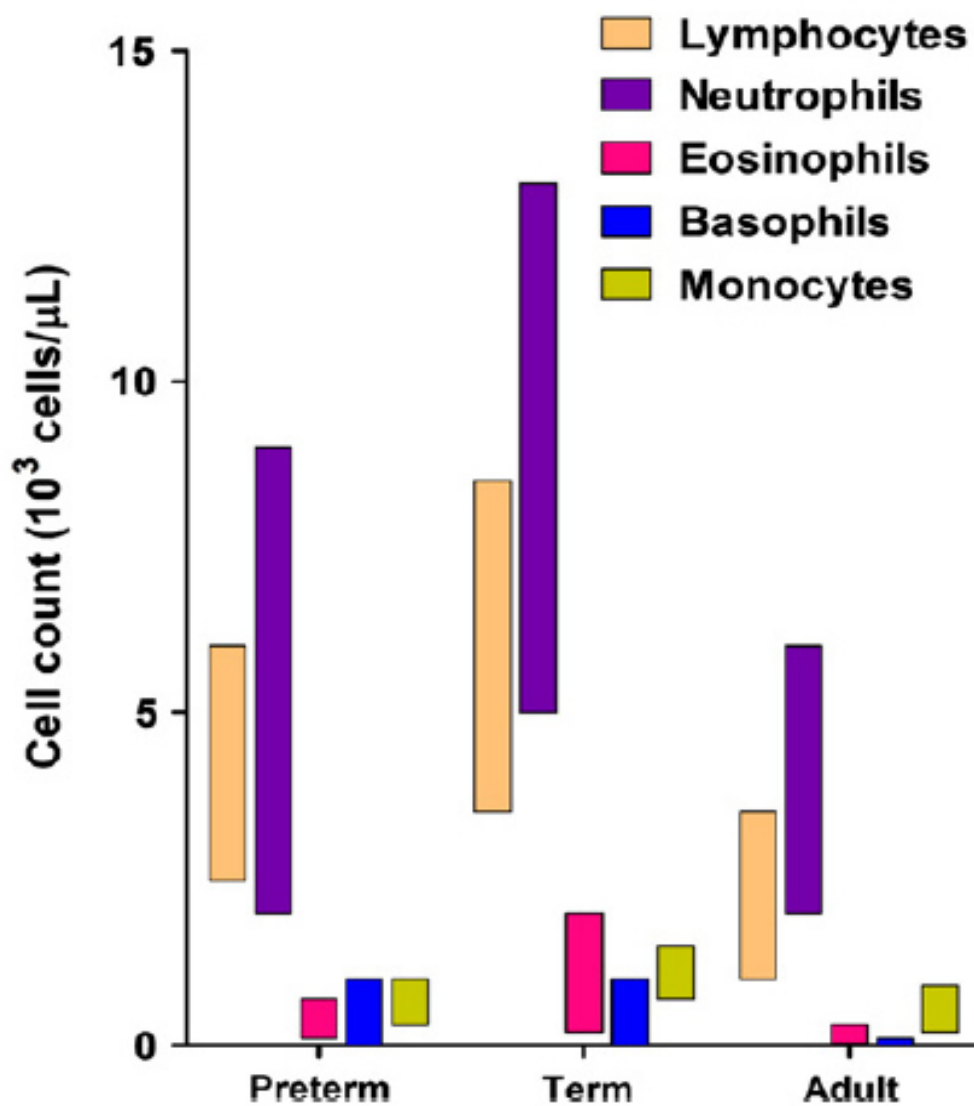
Granulozyten (z.B. *M. Kostmann*)

Thrombozyten (z.B. *Wiskott-Aldrich*)



MDS Studienzentrale FR

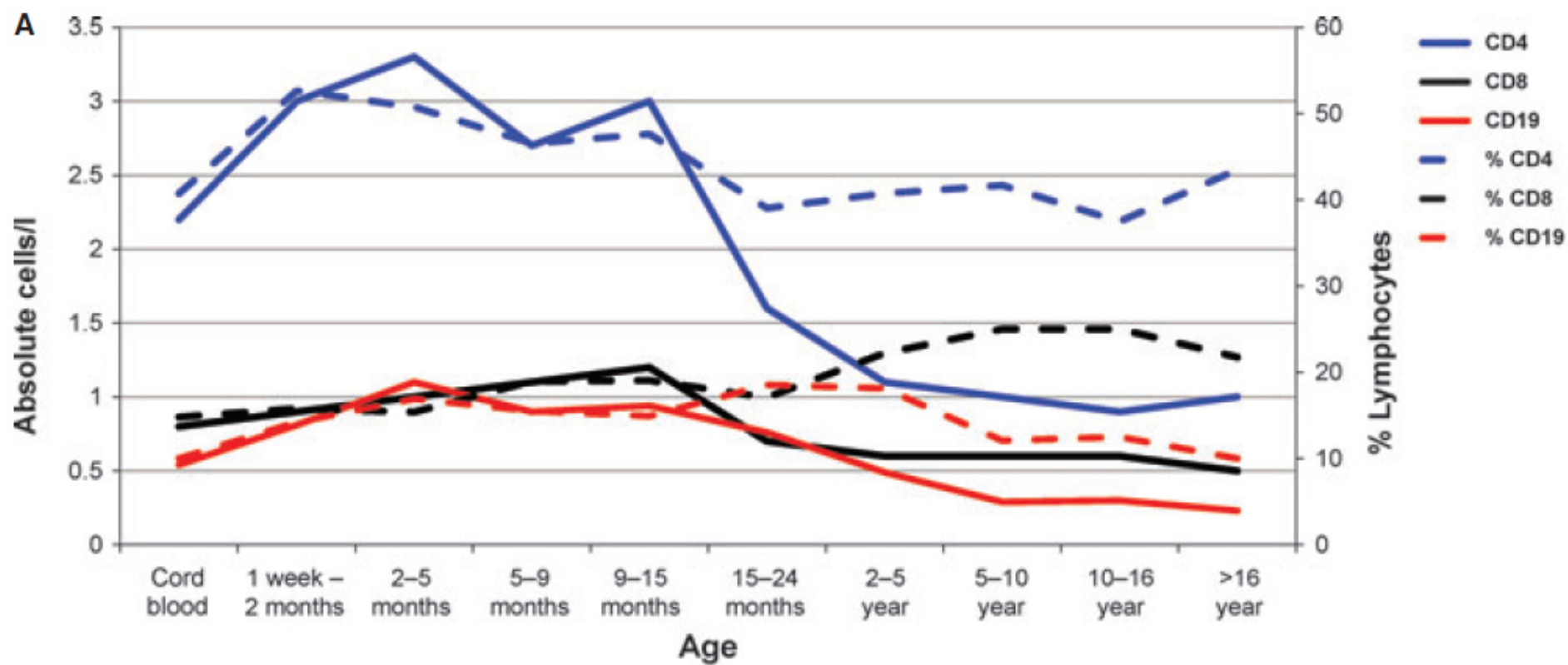
- IgG, IgA, IgM (+Albumin, +Urinstix) - Altersnormwerte beachten!
 - IgE (H.a. Immundysregulation?)
- Impfantikörper (je nach Impfstatus: z.B. Tetanus/Masern)
ggf. Boosterimpfungen einsetzen
- Keine Immunglobulinsubklassen als Basisdiagnostik!



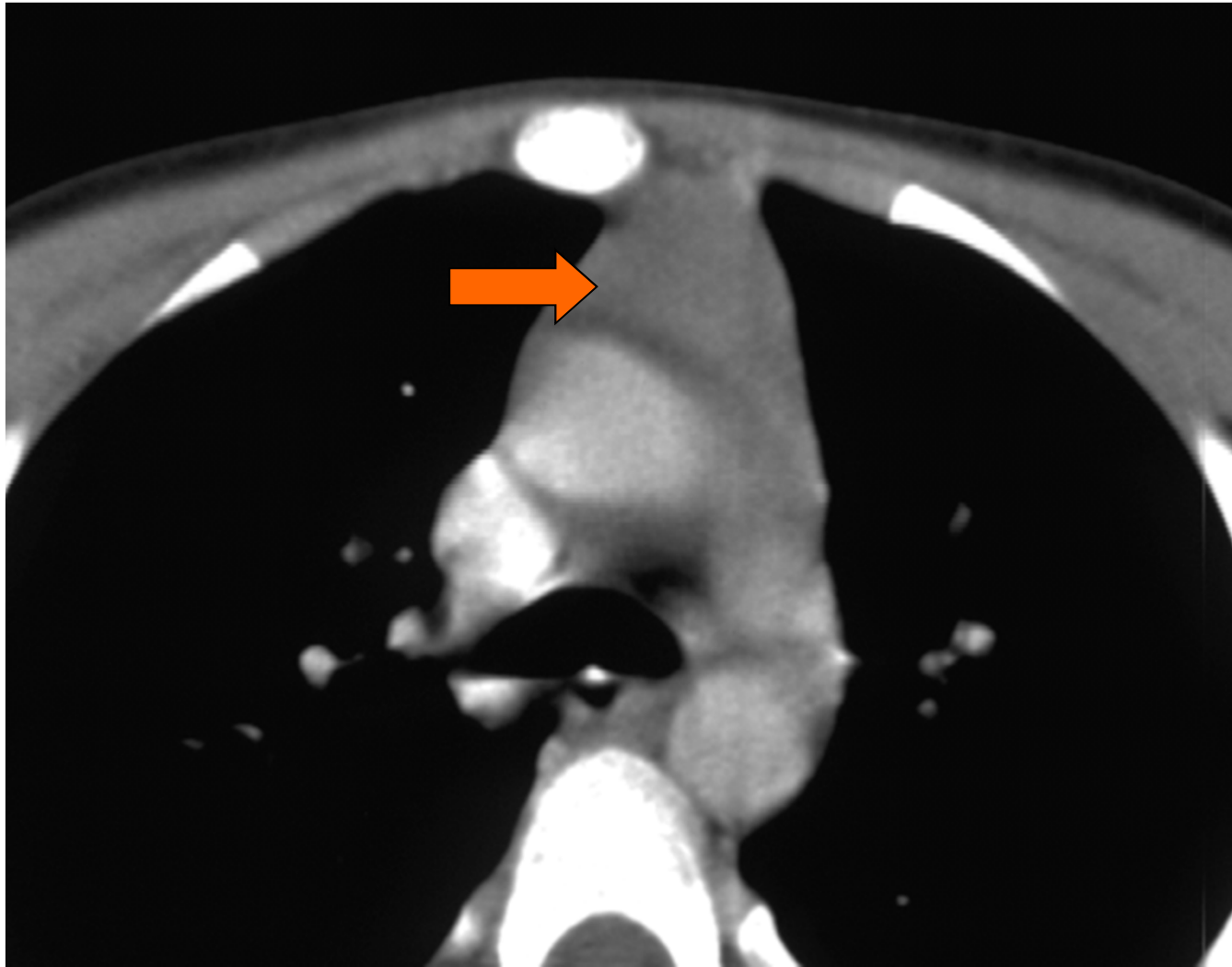
T.L. Milcic, The complete blood count, Neonatal Netw. 29 (2010) 109–115.



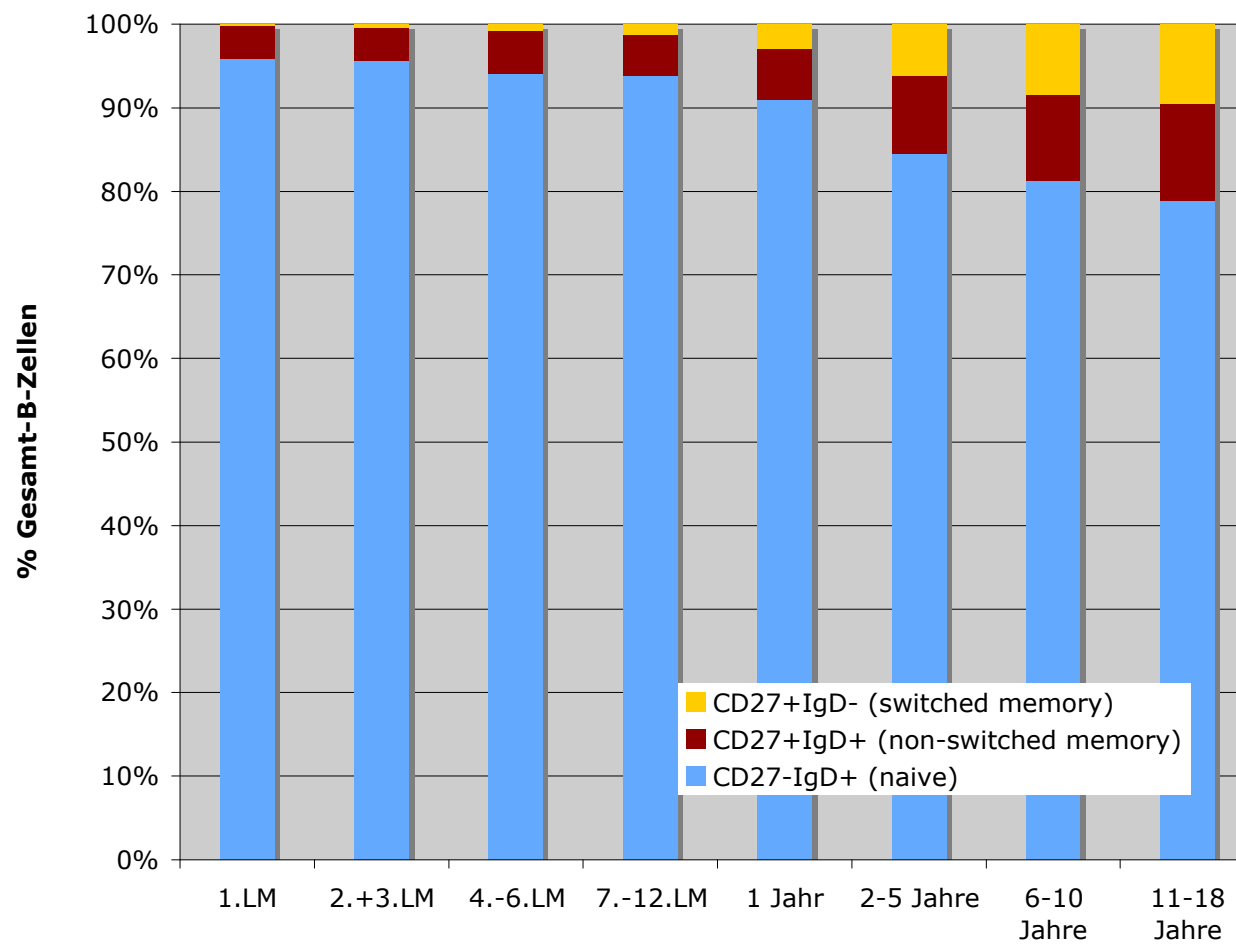
CD4 Zellen expandiert



Thymus bei „Stress“ für Immunsystem, z.B. der Immunrekonstitution

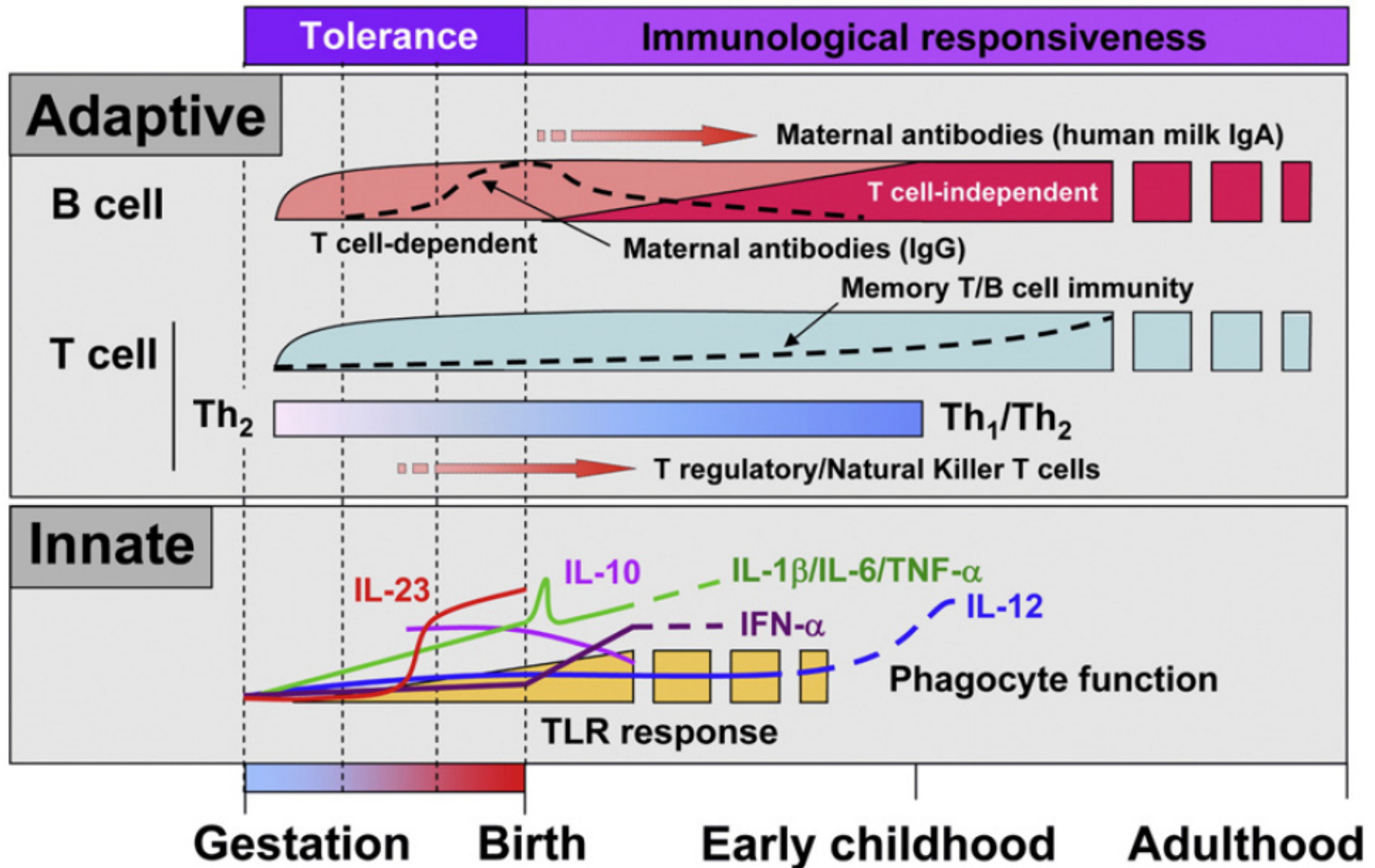


Gedächtnis B Zellen (Huck et al.)



Zusammenfassung

Clinical Immunology (2012) 145, 61–68



Zusammenfassung

- Immunsystem hochkomplex, das Verständnis auf molekularer Ebene verbessert sich täglich
- Beim Kind sind anatomische Ursachen führend für eine erhöhte Anfälligkeit gegen Infektionen. Die Unreife des innate und adaptiven Immunsystems kommt hinzu.
- Messung des Immunsystems
 - Basisparameter : Diff.Blutbild und Immunglobuline, Impf-Ak
 - Immer altersabh. Normwerte beachten
 - Spezialtests: Mit Zentrum besprechen



Mache die Dinge so *einfach* wie möglich - aber nicht einfacher
 Albert Einstein



Screening: Guthriekarte !

- Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie API
 - Borte, Albert, Wahn
- Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin DGKJ
 - Kommission Screening, Hoffmann

Nicholas is alive today because he was screened at birth for **SCID**
(Severe Combined Immune Deficiency).



Every newborn needs to be screened for
SCID.

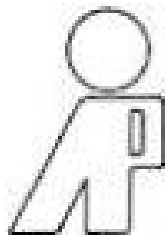
www.SCIDAngelsforlife.com



dsai
immun? Du schon – ich nicht!
www.dsai.de



FIND ID
Kompetenznetzwerk für
Angeborene Immundefekte
www.find-id.net



API
www.immundefekt.de
www.kinderimmunologie.de



www.dgfi.org
Deutsche Gesellschaft für Immunologie e.V.
www.dgfi.org



PID - Schulung
Primäre Immundefekte
www.pid-schulung.de