

---

# Inhaltsverzeichnis

- 1 Grundlagen und Prinzipien der Alloimmunität und ihrer Suppression**
- 1.1 Einführung 1**
- 1.2 Die Antwort der Zelle auf schädigende Einflüsse von außen am Beispiel der Stressantwort (Hitze-Schock-Antwort) unter Ausbildung von „Schädigungs- bzw. Gefahrenmolekülen“ als Auslöser immunologischer Abwehrvorgänge 5**

## **1.3 Das angeborene Immunsystem 7**

- 1.3.1 Allgemeines 7
- 1.3.2 Expression von „Toll-like“ Rezeptoren (TLRs) auf Zellen des angeborenen Immunsystems und ihre exogenen und endogenen Liganden 8
- 1.3.3 Regulierung und Aktivierung humaner dendritischer Zellen über Toll-like Rezeptoren: die Brücke von der angeborenen Immunität zur erworbenen adaptiven Immunität 11

## **1.4 Die adaptive erworbene Alloimmunität**

- 1.4.1 Allgemeines 15
- 1.4.2 Einige historische Streiflichter 16
- 1.4.3 Afferenter Schenkel der Alloimmunantwort: Alloerkennung und Alloaktivierung (Zusammenspiel von aktivierten Zellen des angeborenen Immunsystems von Spender und Empfänger mit naiven T-Lymphozyten der erworbenen Immunantwort beim Empfänger) 20
  - 1.4.3.1 Allgemeines 20
  - 1.4.3.2 Allogene Transplantationsantigene – Histokompatibilitätsantigene – T-Zell-Rezeptor und Alloreaktivität – akzesorische Lymphozytenmoleküle 21

- 1.3.4 Regulierung und Aktivierung vaskulärer Zellen der angeborenen Immunität über Toll-like Rezeptoren und ihr Beitrag zur Entwicklung der Arteriosklerose 13

**antwort 15**

- 1.4.3.3 Mechanismen der spezifischen Stimulierung von T-Lymphozyten durch aktivierte dendritische Zellen der angeborenen Immunität: die (Allo-)Antigen-Präsentation (Re-Präsentation, Kreuz-Präsentation) 30
- 1.4.3.4 Mechanismen der Kostimulierung von T-Lymphozyten durch aktivierte dendritische Zellen der angeborenen Immunität – ein „Ping-Pong-Spiel“ 33
- 1.4.3.5 Adhäsionsmechanismen bei der Interaktion zwischen dendritischen Zellen und T-Lymphozyten: die „immunologische Synapse“ 36

- 1.4.3.6 Direkter und indirekter Reaktionsweg der Alloerkennung/Alloaktivierung („Y-Szenario“) 37
- 1.4.4 Zentrale Phase der Alloimmunantwort: Zellteilung, Differenzierung und klonale Expansion von T- und B-Lymphozyten im lymphatischen Gewebe unter dem Einfluss von Zytokinen und Chemokinen 40
  - 1.4.4.1 Allgemeines 40
  - 1.4.4.2 Ausbildung und Entwicklung der T-Zell-Antworten im lymphatischen Gewebe unter dem Einfluss von Zytokinen und Zytokinrezeptoren 41
  - 1.4.4.3 Ausbildung und Entwicklung der B-Zell-Antwort/Plasmazell-Antwort im germinalen Zentrum der Lymphfollikel des lymphatischen Systems 47

## **1.5 Die chronische Transplantatabstoßung oder besser: chronische Transplantatreaktion**

- 1.5.1 Allgemeines 77
- 1.5.2 Ätiopathogenese 77
- 1.5.3 Immunologische Risikofaktoren 79
  - 1.5.3.1 Akute Abstoßungskrisen 79
  - 1.5.3.2 Chronische Antikörper-vermittelte Alloimmunprozesse 80
  - 1.5.3.3 HLA-Mismatch 81
- 1.5.4 Nicht-immunologische Risikofaktoren 81

## **1.6 Die Rolle der Transplantatschädigung des Immunsystems als Wegbereiter für akute und chronischen Transplantatabstoßung**

- 1.6.1 Vorbemerkung 85
- 1.6.2 Intrazellulär veränderte Proteine als Folge einer Zellschädigung mit nachfolgender Induktion von Stressproteinen („Schadensmolekülen“ bzw. „Gefahrenmolekülen“) und konsekutiver Aktivierung des angeborenen Immunsystems 85
- 1.6.3 Transplantatschädigung und die Rolle von Hitze-Schock-Proteinen bei der Aktivierung der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger

- 
- 1.4.4.4 Transduktions-, Transkriptions- und Translationswege, die über die Signale 1, 2 und 3 den T-Zell-Zyklus initiieren und damit zum Start der T-Zell-(B-Zell-)Teilung führen 54
  - 1.4.5 Efferenter Schenkel der Alloimmunantwort 62
    - 1.4.5.1 Allgemeines 62
    - 1.4.5.2 Zelluläre Mechanismen der Zerstörung allogener Transplantate 63
    - 1.4.5.3 Chemokine – Chemokinrezeptoren: die „Schlüssel“ zum Erfolg einer zielgerechten Migration der efferenten Zellen ins Transplantat 70
    - 1.4.5.4 Humorale Alloantikörper-vermittelte Mechanismen bei der Zerstörung von Zielzellen im Transplantat 72
    - 1.4.5.5 Klinische Kriterien akuter alloimmunologischer Abstoßungsprozesse 75

#### **ung – tatdysfunktion 77**

- 1.5.4.1 Hohes Spenderalter 81
- 1.5.4.2 Postischämischer Reperfusions-schaden 82
- 1.5.4.3 CMV-Infektionen 82
- 1.5.4.4 Lipoprotein-Anomalien 83
- 1.5.4.5 Bluthochdruck 83
- 1.5.5 Ausblick 84

#### **ung bei der Aktivierung des angeborenen r die Entwicklung der akuten oßung 85**

- als Ausgangspunkt für die Initiierung der Alloimmunantwort 86
- 1.6.3.1 Möglichkeiten der Spenderorgan-schädigung und Nachweis von Hitze-Schock-Proteinen im Transplantat 86
- 1.6.3.2 Die Mittlerrolle von Hitze-Schock-Proteinen in ihrer Funktion als „Schadensmoleküle“ bei der Aktivierung der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger 88

- 
- 1.6.3.3 Hitze-Schock-Protein-induzierte effiziente Präsentation von Spenderantigenen durch von Spender und Empfänger abstammende dendritische Zellen 89
  - 1.6.3.4 Hochregulierung von kostimulierenden und inflammatorische Kapazitäten der von Spender und Empfänger abstammenden dendritischen Zellen 91
  - 1.6.3.5 Konklusion 92
  - 1.6.4 Transplantatschädigung und die Rolle von Hitze-Schock-Proteinen bei der Aktivierung vaskulärer Zellen des an-
  
  - 1.7 Das Traumziel aller Transplantologen einer Immuntoleranz 101**
    - 1.7.1 Allgemeines 101
    - 1.7.2 Zentrale Immuntoleranz 102
    - 1.7.3 Periphere Immuntoleranz 104
  
  - 1.8 Autoimmunantwort – Autoimmunerkrankungen**
    - 1.8.1 Allgemeines 109
    - 1.8.2 Hypothesen zur Ausbildung einer Autoimmunantwort 110
      - 1.8.2.1 Störung in der Kontrolle der Selbst-Toleranz durch Regulator-T-Zellen 110
      - 1.8.2.2 Dysregulierte Expression von Selbst-Antigenen im Zuge von Infektionen und die Rolle der angeborenen Immunität 111
    - 1.8.3 Autoimmunerkrankungen 113
  
  - 1.9 Prinzipien der Immunsuppression**
    - 1.9.1 Vorbemerkung 119
    - 1.9.2 Eingriffe in Vorgänge und Mechanismen der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger: die Zukunft! 119
    - 1.9.3 Eingriffe in Vorgänge und Mechanismen der Alloimmunantwort beim Empfänger: die Vergangenheit und die Gegenwart! 120
      - 1.9.3.1 Schädigung der Struktur des sekundären lymphatischen Systems 120

geborenen Immunsystems vom Spender als Ausgangspunkt für die Mitwirkung bei der Entwicklung einer chronischen Abstoßung 92

- 1.6.4.1 Allgemeines 92
- 1.6.4.2 Akutes Ereignis: der postischämische Reperfusionsschaden 93
- 1.6.4.3 Chronisch-krankhafte Zustände (Hypertension, Hyperlipidämie, Viruserkrankungen) und Verabreichung xenobiotischer Immunsuppressiva 94
- 1.6.5 Ausblick 98

## en: Induktion

- 1.7.4 Angeborenes Immunsystem, dendritische Zellen und Immuntoleranz 106
- 1.7.5 Konklusion 108

## erkrankungen 109

- 1.8.3.1 Allgemeines 113
- 1.8.3.2 Zelluläre und humorale Autoaktivität und Organschädigung: Beispiele 113
- 1.8.3.3 Genetische Beeinflussung der Autoimmunität 114
- 1.8.3.4 Beeinflussung der Autoimmunität durch „umgebende“ Gewebeschädigung 116
- 1.8.4 Konklusion 117

119

- 1.9.3.2 Lymphozytendepletion 120
- 1.9.3.3 Beeinträchtigung/Hemmung der Lymphozytenfunktion bzw. Lymphozyten-  
teilung: Inhibition von Signal 1, 2 und  
3 zur Lymphozytenaktivierung 121
- 1.9.3.4 Beeinflussung der Wanderung von  
dendritischen Zellen und Lymphozyten  
durch Hemmung der Expression von  
Chemokinen, Chemokinrezeptoren,  
Adhäsionsmolekülen und „Homing-  
Rezeptoren“ 122

- 1.9.4 Wege und Möglichkeiten immunsuppressiver Maßnahmen 123
  - 1.9.4.1 Allgemeines 123
  - 1.9.4.2 Ionisierende Strahlen 123
  - 1.9.4.3 Ductus-thoracicus-Drainage 124
  - 1.9.4.4 Milzexstirpation 125
  - 1.9.4.5 Plasmapherese, Apherese, Plasmaaustausch, Immunadsorption 125
  - 1.9.4.6 Intravenöse Verabreichung hoher Dosen polyvalenter humaner Immunglobuline 126

**1.10 Der Preis für die Immunsuppression**

- 1.10.1 Allgemeines 129
- 1.10.2 Immundefizienz-induzierte Komplikationen 129
  - 1.10.2.1 Infektionen 129
  - 1.10.2.2 Tumoren 133
  - 1.10.2.3 Vermeidung von Immundefizienz-Komplikationen 136
- 1.10.3 Intrinsische Medikamententoxizität (nicht-immune Toxizität) 137

**1.11 Experimentelle und klinische Entwurfsubstanzen 139**

**1.12 Überwachung der Immunsuppression**

- 1.12.1 Klinische Kriterien 143
- 1.12.2 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 144
  - 1.12.2.1 Allgemeines 144
  - 1.12.2.2 Pharmakokinetische Kriterien 144

**1.13 Literaturverzeichnis 149**

**2 Immunsuppressive Medikamente**

**2.1 Konventionelle immunsuppressive Antilymphozytenglobuline 161**

- 2.1.1 Einleitung 161
- 2.1.2 Glukokortikosteroide 162
  - 2.1.2.1 Vorbemerkung 162
  - 2.1.2.2 Geschichte 162
  - 2.1.2.3 Wirkungsmechanismus 163
  - 2.1.2.4 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen:



- 
- 1.9.4.7 Spendervorbehandlung – Empfängerbehandlung mit dem Ziel, Transplantat-schädigende Einflüsse zu verhindern und damit die Aktivierung der angeborenen Immunsysteme bei Spender und Empfänger zu vermeiden 127
  - 1.9.4.8 Medikamentöse Immunsuppression 128

on 129

- 1.10.4 Ambivalente Wirkung von Immunsuppressiva: Suppression immunologischer Prozesse, aber Mitwirkung bei der Entwicklung des chronischen Transplantatversagens und Verschleierung akut-entzündlicher Erkrankungen 138

## **Entwicklung immunsuppressiv wirkender**

### **anwendung in Klinik und Praxis 143**

- 1.12.2.3 Pharmakodynamische Kriterien 145
- 1.12.2.4 Pharmakogenetische und pharmakogenomische Kriterien 146

## **Immunsuppressive Medikamente – xenogene polyklonale**

Wirksamkeit und Verträglichkeit 167

- 2.1.2.5 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 176
- 2.1.2.6 Ausblick 178
- 2.1.3 Azathioprin 178
- 2.1.3.1 Vorbemerkung 178

- 
- 2.1.3.2 Geschichte 178
  - 2.1.3.3 Struktur, experimentelle Entwicklung und Wirkungsmechanismus 181
  - 2.1.3.4 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 183
  - 2.1.3.5 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 186
  - 2.1.3.6 Zum Phänomen des Überlebens von Azathioprin in der Ciclosporin-Ära 189
  - 2.1.4 Cyclophosphamid 190
    - 2.1.4.1 Allgemeines 190
    - 2.1.4.2 Experimentelle Daten und klinische Anwendung 190
    - 2.1.4.3 Nebenwirkungsprofil und Ausblick 191
  - 2.1.5 Methotrexat 191
    - 2.1.5.1 Allgemeines 191
    - 2.1.5.2 Experimentelle Daten und klinische Anwendung 192

## **2.2 Calcineurin-hemmende immunsuppressive monoklonaler Anti-T-Zell-Rezeptorantagonisten**

- 2.2.1 Einleitung 219
- 2.2.2 Ciclosporin 219
  - 2.2.2.1 Vorbemerkung 219
  - 2.2.2.2 Geschichte 220
  - 2.2.2.3 Experimentelle Entwicklung 222
  - 2.2.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 227
  - 2.2.2.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 231
  - 2.2.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 252
  - 2.2.2.7 Konklusion 269
- 2.2.3 Tacrolimus 270
  - 2.2.3.1 Vorbemerkung 270
  - 2.2.3.2 Geschichte 270
  - 2.2.3.3 Experimentelle Entwicklung 272
  - 2.2.3.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 274
  - 2.2.3.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 277

- 2.1.5.3 Nebenwirkungsprofil  
und Ausblick 193
- 2.1.6 Xenogene polyklonale Antilympho-  
zytenseren (ALS) – Antilymphozyten-  
globuline (ALG) 193
  - 2.1.6.1 Vorbemerkung 193
  - 2.1.6.2 Geschichte 194
  - 2.1.6.3 Experimentelle Studien 196
  - 2.1.6.4 Immunogenität xenogener polyklona-  
ler Antilymphozytenseren – Induktion  
anaphylaktischer Reaktionen durch  
das Fremdserum 196
  - 2.1.6.5 Wirkung/Wirkungsmechanis-  
mus 197
  - 2.1.6.6 Klinische Entwicklung und Therapie  
bei Organtransplantationen:  
Wirksamkeit und Verträglich-  
keit 201
- 2.1.7 Konklusion 211
- 2.1.8 Literaturverzeichnis  
zu Kapitel 2.1 212

## **ppressive Medikamente – or-Antikörper 219**

- 2.2.3.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-  
wachung 294
- 2.2.3.7 Konklusion 301
- 2.2.4 Der monoklonale antilymphozytäre  
Antikörper Muromonab-CD3  
(OKT3) 302
  - 2.2.4.1 Vorbemerkung 302
  - 2.2.4.2 Geschichte 302
  - 2.2.4.3 Herstellung 303
  - 2.2.4.4 Struktur und  
Wirkungsmechanismus 304
  - 2.2.4.5 Klinische Entwicklung und Therapie  
bei Organtransplantationen: Wirksam-  
keit und Verträglichkeit 305
  - 2.2.4.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-  
wachung 310
  - 2.2.4.7 Konklusion 311
- 2.2.5 Ausblick 311
- 2.2.6 Literaturverzeichnis  
zu Kapitel 2.2 312

**2.3 mTOR-hemmende immunsuppressiva****Anti-T-Zell-Antikörper (Anti-CD25)**

- 2.3.1 Einleitung 329
- 2.3.2 Sirolimus (ehemals: Rapamycin) 329
  - 2.3.2.1 Vorbemerkung 329
  - 2.3.2.2 Geschichte 330
  - 2.3.2.3 Experimentelle Entwicklung 332
  - 2.3.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 336
  - 2.3.2.5 Entwicklung und Therapie bei Organtransplantation: Wirksamkeit und Verträglichkeit 342
  - 2.3.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 356
- 2.3.3 Everolimus 364
  - 2.3.3.1 Vorbemerkung 364
  - 2.3.3.2 Geschichte 364
  - 2.3.3.3 Experimentelle Entwicklung 364
  - 2.3.3.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 366
  - 2.3.3.5 Klinische Entwicklung 366
  - 2.3.3.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 372
  - 2.3.3.7 Konklusion 376
- 2.3.4 Andere Indikationsgebiete der beiden mTOR-Inhibitoren 376
  - 2.3.4.1 Behandlung der Arteriosklerose 376
  - 2.3.4.2 Maligne Erkrankungen 377
  - 2.3.4.3 Überschießende Fibrosierungsprozesse 378
- 2.3.5 Konklusion: mTOR-Inhibitoren 378
- 2.3.6 Daclizumab (monoklonaler humanisierter antilymphozytärer Anti-Inter-

**2.4 IMPDH-hemmende immunsuppressiva**

- 2.4.1 Einleitung 403
- 2.4.2 Mycophenolatmofetil 404
  - 2.4.2.1 Vorbemerkung 404
  - 2.4.2.2 Geschichte 404
  - 2.4.2.3 Experimentelle Entwicklung 405
  - 2.4.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 408
  - 2.4.2.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantationen: Wirksamkeit und Verträglichkeit 418
  - 2.4.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 432

---

## **sive Medikamente – monoklonale -Antikörper) 329**

leukin-2-Rezeptor-Antikörper = Anti-  
CD25-Antikörper) 379

2.3.6.1 Vorbemerkung 379

2.3.6.2 Geschichte 380

2.3.6.3 Struktur und Herstellung (Humanisie-  
rung) 381

2.3.6.4 Wirkungsmechanismus 382

2.3.6.5 Klinische Entwicklung und Therapie  
bei Organtransplantation: Wirksamkeit  
und Verträglichkeit 383

2.3.6.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-  
wachung 385

2.3.6.7 Konklusion 386

2.3.7 Basiliximab (monoklonaler chimärisier-  
ter antilymphozytärer Anti-Interleukin-  
2-Rezeptor-Antikörper = Anti-CD25-  
Antikörper) 386

2.3.7.1 Vorbemerkung 386

2.3.7.2 Geschichte 387

2.3.7.3 Struktur und Herstellung (Chimärisie-  
rung) 387

2.3.7.4 Wirkungsmechanismus 387

2.3.7.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei  
Organtransplantation: Wirksamkeit  
und Verträglichkeit 388

2.3.7.6 Therapeutische Arzneimittel-Über-  
wachung 391

2.3.7.7 Konklusion 392

2.3.8 Literaturverzeichnis  
zu Kapitel 2.3 393

## **sive Medikamente 403**

2.4.3 Magensaftresistentes Mycophenolat-  
Natrium 437

2.4.3.1 Vorbemerkung 437

2.4.3.2 Klinische Entwicklung und Therapie bei  
Organtransplantation: Wirksamkeit  
und Verträglichkeit 438

2.4.3.3 Therapeutische Arzneimittel-Über-  
wachung 442

2.4.3.4 Konklusion 443

2.4.4 Mizoribin 444

2.4.5 Ausblick: IMPDH-Inhibitoren 444

2.4.6 Literaturverzeichnis zu Kapitel  
2.4 445

---

## **2.5 DHODH-hemmende Immunsuppressiva**

- 2.5.1 Einleitung 451
- 2.5.2 Leflunomid 451
  - 2.5.2.1 Vorbemerkung 451
  - 2.5.2.2 Geschichte 452
  - 2.5.2.3 Experimentelle Entwicklung 453
  - 2.5.2.4 Struktur und Wirkungsmechanismus 453
  - 2.5.2.5 Klinische Entwicklung und Therapie bei Organtransplantation: Wirksamkeit und Verträglichkeit 455

## **3 Derzeitige und zukünftige Immunsuppression aus meiner Sicht**

### **3.1 Vorbemerkung 461**

### **3.2 Die maßgeschneiderte, individuelle Immunsuppression bei organtransplantierten Patienten**

- 3.2.1 Ziele einer maßgeschneiderten Immunsuppression 463
- 3.2.2 Instrumente zum „Maßschneiden“ 463
  - 3.2.2.1 Das Hauptinstrument: das Wissen um ein risikoloses, komplikationsarmes und optimales Langzeitüberleben von Empfänger und Spenderorgan 363
  - 3.2.2.2 Hilfsinstrumente zur Beurteilung der Wirksamkeit einer geplanten immunsuppressiven Therapie 464
  - 3.2.2.3 Hilfsinstrumente zur zusätzlichen Beurteilung des Nebenwirkungsprofils der ausgewählten Medikamente 469
- 3.2.3 Vorgegebene „Schneidermaße“ im individuellen Fall (Eigenschaften von

### **3.3 Zukünftige Therapiestrategien bei immunsuppressiv wirkender Substanz**

- 3.3.1 Vorbemerkung 501
- 3.3.2 Verhütung bzw. Mitigierung der Transplantatschädigung (Verhütung der Generation von „DAMPs“) 502
  - 3.3.2.1 Maßnahmen beim (hirntoten) Organspender 502

**essive Medikamente 451**

- 2.5.2.6 Therapeutische Arzneimittel-Überwachung 455
- 2.5.3 Malononitrilamide (MNA 715 = FK 778, MNA 279 = FK 779) 457
  - 2.5.3.1 Vorbemerkung 457
  - 2.5.3.2 Experimentelle Entwicklung 457
- 2.5.4 Brequinar Natrium 457
- 2.5.5 Ausblick: DHODH-Inhibitoren 457
- 2.5.6 Literaturverzeichnis zu Kapitel 2.5 458

**Immunsuppression nach Organtransplantation –****III Angepasste immunsuppressive Therapie in der heutigen Zeit 3**

- Spender, Spenderorgan und Empfänger) 473
- 3.2.3.1 Typ der Organtransplantation 473
- 3.2.3.2 Immunologische Reaktivität des Empfängers und Möglichkeiten ihrer Evaluierung und Spezifizierung 474
- 3.2.3.3 Hohes Lebensalter: theoretische Aspekte 485
- 3.2.3.4 Vorliegen einer krankhaften Prädisposition oder einer manifesten Erkrankung bzw. prophylaktische Vermeidung einer bestimmten, bekannten Medikamenten-assoziierten Nebenerscheinung 490
- 3.2.3.5 Zeitphasen nach Organtransplantation 492
- 3.2.4 Ausblick 499

**IV Organtransplantation mit Hilfe neuerer Substanzen 41**

- 3.3.2.2 Maßnahmen im Rahmen der Organkonservierung 503
- 3.3.2.3 Therapie der reperfusionsbedingten Transplantatschädigung beim Empfänger 503

- 3.3.3 Verhütung der Aktivierung von Zellen der angeborenen Immunsysteme von Spender und Empfänger 505
  - 3.3.3.1 Vorbemerkung 505
  - 3.3.3.2 Blockade von Toll-like Rezeptoren 506
  - 3.3.3.3 Inhibition der Signalwege auf der Ebene der Signaltransduktion (Hemmung von Adaptermolekülen) 508
  - 3.3.3.4 Hemmung der Signalwege auf der Ebene der Transkription (Hemmung von Transkriptionsfaktoren) 508
  - 3.3.3.5 Inhibition der Botschaft (mRNA) und der nachfolgenden Translation 512
  - 3.3.3.6 Blockade von Zytokinen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Fusionsproteinen 519
  - 3.3.3.7 Blockade von Chemokinen und Chemokinrezeptoren 520
  
- 3.4 Allotoleranz in der Klinik: Stand der Dinge**
- 3.4.1 Allgemeines 569
- 3.4.2 Chimärismus und Allotoleranz 570
- 3.4.3 Intervention an der immunologischen Synapse: Blockierung von kostimulierenden und adhäsiven Molekülen 570
  
- 3.5 Literaturverzeichnis zu Teil 3 573**
  
- 4 Anhang: Therapie von Autoimmunerkrankungen**
- 4.1 Vorbemerkung 591**
- 4.2 Prinzipien der Therapie von Autoimmunerkrankungen**
  - 4.2.1 Vorbemerkung 593
  - 4.2.2 Bekämpfung der auslösenden Gewebeschädigung 596
  - 4.2.3 Interventionen auf der Ebene der Aktivierung von Zellen der angeborenen Autoimmunität und ihrer produzierten Mediatorsubstanzen 598
  - 4.2.4 Therapeutische Strategien am afferenten Schenkel der Autoimmunantwort 599



- 
- 3.3.3.8 Blockade von Adhäsionsmolekülen mit monoklonalen Antikörpern 521
  - 3.3.3.9 Konklusion und Ausblick 522
  - 3.3.4 Verhütung der Aktivierung der adaptiven Alloimmunantwort und ihrer Auswirkungen beim Empfänger 523
    - 3.3.4.1 Vorbemerkung 523
    - 3.3.4.2 Blockade kostimulierender Interaktionen am afferenten Schenkel 524
    - 3.3.4.3 Inhibition von Adaptermolekülen bei signalisierenden Prozessen der T-Zell-Aktivierung 526
    - 3.3.4.4 Hemmung der Proliferationsvorgänge bei T- und B-Zellen 528
    - 3.3.4.5 Depletion von T- und B-Lymphozyten (Alemtuzumab – Rituximab) 534
    - 3.3.4.6 Veränderung des Migrationsverhaltens von Lymphozyten durch den S1P-Rezeptor-Agonisten FTY 720 544
  - 3.3.5 Konklusion und Ausblick 568

## **er Forschung 569**

- 3.4.4 Intervention im Bereich des T-Zell-Rezeptors 571
- 3.4.5 T-Zell-depletierende Interventionen 571
- 3.4.6 Ausblick 571

## **erkrankungen**

### **mmunerkrankungen 593**

- 4.2.5 Therapeutische Strategien auf der Ebene der autoreaktiven T- und B-Zellen, ihrer Aktivierung und Proliferation 600
- 4.2.6 Therapeutische Strategien am effe-  
renten Schenkel der Autoimmun-  
antwort 601
- 4.2.7 Komplette Ausschaltung des defekten  
erworbenen (autoreaktiven) Immun-  
systems 602
- 4.2.8 Konklusion 603

---

## **4.3 Immunsuppressive Behandlung von Organen und Organsysteme 604**

4.3.1 Vorbemerkung 604

4.3.2 Hämatologische Erkrankungen mit Autoimmuncharakter: aplastische Anämie, autoimmune hämolytische Anämie, idiopathische thrombozytopenische Purpura 604

4.3.3 Autoimmunerkrankungen des Gastrointestinaltraktes: autoimmune Hepatitis, primär biliäre Zirrhose, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa 606

4.3.4 Autoimmunität und das Herz: idiopathische akute Myokarditis, idiopathische akute dilative Kardiomyopathie 611

4.3.5 Renale Autoimmunerkrankungen: IgA-Nephropathie, membranöse Nephropathie, das idiopathische nephrotische Syndrom (Minimal-Change Nephropathie und fokale segmentale Glomerulosklerose), mesangiokapilläre Glomerulonephritis 613

## **4.4 Immunsuppressive Behandlung von Erkrankungen 628**

4.4.1 Vorbemerkung 628

4.4.2 Systemischer Lupus erythematosus 628

4.4.3 Vaskulitiden 635

4.4.4 Sklerodermie 641

**4.5 Ausblick 665**

**4.6 Literaturverzeichnis 666**

**n Autoimmunerkrankungen –**

- 4.3.6 Autoimmunerkrankungen des Nervensystems: akute entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie (Guillain-Barré-Syndrom), chronische entzündliche demyelinisierende Polyradikuloneuropathie, periphere nervale Vaskulitis, autoimmune paraneoplastische Syndrome des zentralen und peripheren Nervensystems 616
- 4.3.7 Autoimmunerkrankungen der Haut: blasenbildende Dermatosen (u.a. Pemphigus vulgaris, Pemphigus foliaceus, bullöses Pemphigoid) und autoallergische Erkrankungen der Haut (atopische Dermatitis, Psoriasis und Psoriasis-Arthritis) 618
- 4.3.8 Autoimmune Muskelerkrankungen: adulte Polymyositis, adulte Dermatomyositis, juvenile Dermatomyositis, juvenile Polymyositis, Einschlusskörperchen-Myositis, Myasthenia gravis 624

**n systemischen Autoimmun-**

- 4.4.5 Sjögren-Syndrom 644
- 4.4.6 Goodpasture-Syndrom 646
- 4.4.7 Multiple Sklerose 648
- 4.4.8 Rheumatoide Arthritis 653